

Antistollingsbehandeling

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., Hamulyak, K., & Beguin, S. (1988). *Antistollingsbehandeling*. (5 ed.) Hoffmann-La Roche BV.

Document status and date:

Published: 01/01/1988

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Antistollingsbehandeling

H.C. Hemker

K. Hamulyák

S. Béguin



Antistollingsbehandeling

Antistollingsbehandeling

H.C. Hemker

K. Hamulyák

S. Béguin

© Hoffmann-La Roche B.V., Mijdrecht

1e druk 1983, 2500 ex.
2e druk 1984, 3500 ex.
3e druk 1984, 2000 ex.
4e druk 1984, 2000 ex.
5e druk 1988, 2000 ex.

De auteurs

H.C. Hemker studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde aldaar op een biochemisch onderwerp.

Daarna wijdde hij zich aan het bestuderen van het biochemisch mechanisme van de bloedstolling en de klinische laboratoriumdiagnostiek van stollingsafwijkingen en trombose. Tot 1975 was hij als lector verbonden aan de Rijksuniversiteit Leiden. Na zijn benoeming tot hoogleraar biochemie aan de nieuwe Rijksuniversiteit Limburg werd het onderzoek aldaar voortgezet. Hemker is auteur van meer dan 200 wetenschappelijke artikelen en verscheidene boeken. Tot zijn belangrijkste werk hoort de ontdekking van abnormale stollingseiwitten bij antistollingsbehandeling en van de wijze waarop de antihemofiliefactoren A en B bijdragen aan de trombinevorming.

K. Hamulyák studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden en werd opgeleid tot internist in het ziekenhuis Leyenburg te Den Haag (Dr. P.S. Blom). Sinds 1979 is hij verbonden aan de afdeling Biochemie en consulent op het gebied van de hemostase en trombose bij de werkgroep hematologie van de afdeling Interne Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg.

S.L. Béguin studeerde medische biologie te Parijs. Zij is gedurende 20 jaar verbonden aan het laboratorium voor hematologie van de medische faculteit van de Université René Descartes (Hôpital Necker Enfants Malades, hoofd wijlen Prof. F. Josso). Haar voornaamste werk ligt op het gebied van de laboratoriumdiagnostiek van stollingsafwijkingen en het werkingsmechanisme van stollingsremmende factoren.

Inhoud

	Samenvatting	8
1	Inleiding	10
	Door orale antistollingstherapie beïnvloedt men de trombose- neiging indirect. Daarom is er geen eenvoudige relatie tussen dosering en therapeutisch effect en blijft laboratoriumcontrole van de therapie noodzakelijk.	
2	Wat gebeurt er in de levercel?	14
	Het moleculaire mechanisme van de werking van vitamine K is in grote lijnen bekend en daardoor ook dat van de vitamine K- antagonisten. Ook vele wisselwerkingen met geneesmiddelen zijn op cellulair niveau te verklaren.	
3	Wat gebeurt er in het plasma?	18
	Een verminderde synthese van stollingsfactoren in de levercel leidt tot verlaging van de bloedspiegel van de factoren, met een zekere vertraging die afhankelijk is van hun halfwaardetijd.	
4	Opname en eliminatie van antistollingsmiddelen	26
	In de normale tractus digestivus worden zowel vitamine K als zijn antagonisten snel opgenomen. Het merendeel van deze stoffen blijft gebonden aan plasma-eiwitten. De snelheid van eliminatie van antistollingsmiddelen uit het lichaam wordt bepaald door de aard van het middel en door interacties met andere geneesmiddelen. Dit is van direct belang voor de stabiliteit van de antistolling.	
5	Wat gebeurt er bij hemostase en trombose?	28
	De opvatting dat veneuze trombose een stollingsproces is en arteriële trombose een bloedplaatjesreactie, moet als verouderd worden beschouwd. Zowel in de veneuze als in de arteriële trombose is er een nauwe wisselwerking tussen de vaatwand, de bloedplaatjes en de plasmafactoren.	

6	Controlemethoden	37
	Veel verwarring omtrent de antistollingstherapie vindt zijn oorzaak in de complexe controlemethoden. Moderne methoden maken een rigoureuze gestandaardiseerde controle mogelijk. De controlefrequentie en de zogenaamde gevoeligheid van trombo- plastines worden besproken.	
7	Heparine	43
	Heparine is een verzamelnaam voor een reeks natuurlijk voor- komende anticoagulantia. De best bekende werking is de potentiëring van antitrombine III, dat in staat is verschillende geactiveerde stollingsfactoren waaronder trombine te inactiveren. Het heeft echter ook andere werkingen, o.a. op de bloedplaatjes.	
8	De praktijk van de antistolling	46
	Een vademecum voor de praktijk van de orale antistolling. Enkele opmerkingen over het wisselen van therapie.	
9	Bloedingen	53
	Bij een goede controle is het mogelijk het bleedingsrisico binnen alleszins aanvaardbare grenzen te houden.	
	Literatuurlijst	55
	Een beperkte literatuurlijst wordt toegevoegd met behulp waarvan men verder in de literatuur kan doordringen.	

1 Inleiding

Een van de populairste misvattingen op het gebied van de trombose-behandeling is dat er een diepgaand en fundamenteel verschil zou zijn tussen arteriële en veneuze trombose. Er zijn allerlei verschillen - uiteraard - maar die zijn *kwantitatief*, zelfs als zij zeer in het oog springend zijn. Met name is het onjuist om de veneuze trombose te zien als een vorm van bloedstolling en de arteriële als een reactie van de bloedplaatjes.

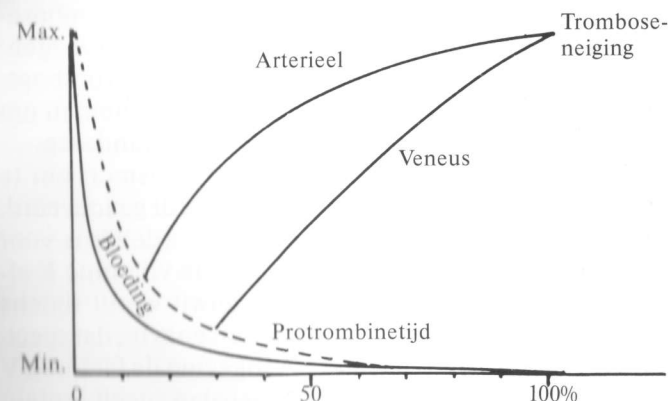
Zowel bij arteriële als bij veneuze trombose en in niet mindere mate bij de normale hemostasereactie kan men de sterk verweven rollen en functies van de bloedplaatjes enerzijds en het trombinevormend proces anderzijds slechts met grote moeite uiteenrafelen. In hoofdstuk 5 wordt hierover meer gezegd. Essentieel is het dat uit de jongste onderzoeken duidelijk blijkt dat een vermindering van het trombinevormend vermogen van het bloed evengoed de veneuze trombus kan voorkomen als - zij het kwantitatief verschillend - de arteriële trombus. Het is nodig hierbij stil te staan omdat tot het begin van de jaren tachtig een eenvoudige maar helaas overgesimplificeerde en onjuiste visie op het wezen van de trombusvorming vrijwel algemeen werd aanvaard, namelijk: veneuze trombose is een soort stolling en daarom kan zij bestreden worden met antistollingstherapie; arteriële trombose is een bloedplaatjesreactie en moet daarom behandeld worden met plaatjesremmende middelen.

Deze visie had het voordeel dat het ogenschijnlijk falen van de antistollingstherapie bij de preventie van arteriële trombose, zoals dat uit een groot aantal trials scheen te zijn aangetoond, gemakkelijk verklaard werd. Uit het werk van Loeliger c.s. en vooral uit de laatste trial van deze groep (8) werd echter allengs duidelijk dat het recidief hartinfarct - en dus met enige waarschijnlijkheid de arteriële trombose - wel degelijk door *diepe, constante* antistolling kan worden voorkomen. Tegelijkertijd werd uit fundamentele onderzoeken de essentiële rol van de trombinevorming bij de plaatjesactivering en van de plaatjesactivering bij de trombinevorming meer en meer duidelijk.

Het falen van een groot deel van eerdere trials ($\pm 50\%$) kan verklaard worden doordat daar geen voldoende diepe en voldoende constante an-

tistolling werd gegeven. De reden voor deze onvoldoende therapie is meervoudig. De volgende elementen spelen een rol:

- 1 Onvoldoende vertrouwdheid van de arts met het werkingsmechanisme van de vitamine K-antagonisten, waardoor hij, uit onzekerheid, aan de 'veilige' kant doseerde. 'Veilig' betekent dan: het vermijden van bloedingsrisico, maar helaas ook het ongewild laten bestaan van het tromboserisico.
- 2 Het gebruik van controlemethoden die ongeschikt zijn om een adequate antistollingstherapie in te stellen, hetzij:
 - a omdat de experimentele fout te groot is, hetzij
 - b omdat het therapeutisch bereik niet in stollingstijden kan worden omgerekend door een gebrek aan standaardisatie, hetzij
 - c omdat de methode gevoelig is voor niet ter zake doende invloeden (zie hoofdstuk 6).
- 3 Falende medewerking van de patiënt, gebrek aan goede infrastructuur van de therapiebegeleiding.
- 4 Het gebruik van anticoagulantia die moeilijk een stabiel laag niveau van antistolling opleveren (zie hoofdstuk 4).



Figuur 1

Scylla en charybdis.

Langs de X-as is het plasmaniveau van de vitamine K-gevoelige stollingsfactoren uitgezet en langs de Y-as het effect dat dat heeft op de tromboseneiging en de bloedingsneiging. De 'kunst' van het antistollen bestaat uit het kiezen en handhaven van een dusdanig niveau dat de tromboseneiging belangrijk is afgenomen terwijl de bloedingsneiging niet onaanvaardbaar is toegenomen. Dit gebeurt op geleide van de protrombinetijd. Zoals de Y-as aangeeft gaat het hier slechts om een semikwantitatieve illustratie en worden er geen 'harde' meetwaarden weergegeven.

De belangrijkste reden voor inadequate antistolling blijft de eerstgenoemde: onvoldoende inzicht in het werkingsmechanisme van de vitamine K-antagonisten. In vergelijking met vele andere farmaca zijn de coumarinederivaten uiterst lastig te doseren. In de eerste plaats is de therapeutische breedte gering. Bij overdosering dreigt bloeding, bij onderdosering trombose (figuur 1). Verder blijkt dat men niet kan werken met een standaarddosering. Iedere patiënt reageert anders en moet op basis van laboratoriumgegevens worden ingesteld. De 'instelling' van de individuele patiënt wisselt bovendien ook nog, spontaan, of onder invloed van dieet, geneesmiddelen, intercurrente ziektes etc. (zie hoofdstuk 4).

De sterke variatie van het therapeutisch effect wordt veroorzaakt door het feit dat de coumarines slechts zeer indirect – dus werkend over vele schijven – hun invloed op de tromboseneiging uitoefenen. Alles wat interfereert met het transport van de coumarinederivaten en/of vitamine K naar de levercel beïnvloedt de mate van remming. De mate van syntheseremming die resulteert uit de gelijktijdige aanwezigheid van vitamine K en zijn antagonisten beïnvloedt het niveau van stollingsfactoren in het plasma, maar weer indirect (zie hoofdstuk 3). Via verlaging van het niveau van de vitamine K-afhankelijke factoren wordt de trombose-neiging beïnvloed, maar dit effect is geenszins lineair! Dat wil zeggen: halveren van de stollingsfactorenconcentratie halveert de trombosekans niet. De stollingsfactoren moeten tot onder de 20% afnemen om een verminderde kans op arteriële trombusvorming te garanderen.

Het lichaam beschikt over diverse verdedigingsmechanismen om te voorkomen, dat het stollingsproces in te grote mate wordt geactiveerd. Een van de belangrijke factoren die in vivo verantwoordelijk is voor dit zelfbeperkende karakter van de bloedstolling, is de vitamine K-afhankelijke antistollingsfactor Protein C. Dit bloedeiwit wordt tijdens het stollingsproces door trombine geactiveerd tot een enzym, dat specifiek de stollingsfactoren V en VIII inactieveert. Aangezien de factoren V en VIII mede de snelheid van trombinevorming bepalen speelt Protein C een belangrijke rol in de regulatie van de trombinevorming. Een Protein C-deficiëntie gaat dan ook gepaard met een tromboseneiging.

Het in het begin te intensief antistollen kan in theorie een tijdelijk trombosebevorderend effect hebben, via discordante remming van Protein C, dat ongeveer even snel uit plasma verdwijnt als factor VII (Bertina en Manucci). In de praktijk veroorzaakt een matige antistollingsbehandeling echter *geen* tromboseneiging. Zo toonde Hull (12) recent aan dat antistolling tot een niveau van tussen 30 en 60% stollingsfactorenspiegel voldoende tromboseprofylaxe c.q. recidiefbescherming geeft bij patiënten met een doorgemaakte veneuze trombose.

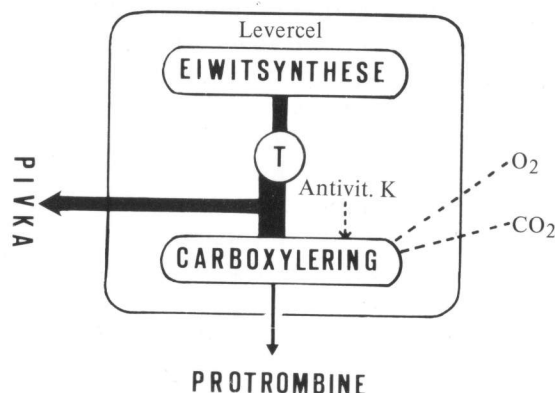
Echter eerst onder de 20% stollingsfactorenspiegel begint het arteriële antitrombotische effect duidelijk te worden.

Let op: 5% Thrombotest* betekent 10% van de vitamine K-gevoelige stollingsfactoren, althans bij langdurige, constante antistolling. 10% Thrombotest is 20% factoren etc.

* trade-mark

2 Wat gebeurt er in de levercel?

Dit hoofdstukje geeft een hoeveelheid biochemische achtergrondinformatie, die voor een compleet beeld van de werking van orale anticoagulantia onmisbaar is. Van direct belang voor de praktijk van de therapie is het echter niet. Wie voornamelijk in de praktijk is geïnteresseerd kan het dus bij eerste lezing overslaan.



Figuur 2

De tweetrapssynthese van protrombine.

Protrombine wordt eerst gesynthetiseerd in de vorm van een tussenproduct (T). Door carboxylering van glutaminezuurresten in het tussenproduct ontstaat functioneel protrombine. Als de carboxylering wordt geremd komt de ongecarboxyleerde vorm (decarboxyprotrombine, PIVKA-II) in de circulatie. De vorming van de factoren VII, IX en X zowel als Protein C gaat geheel analoog.

Zoals iedere kernhoudende cel beschikt de leverparenchymcel over een eiwitsynthesemechanisme. Het is hier niet de plaats om op de structuur en werking daarvan in te gaan. Het zij voldoende er op te wijzen dat deze synthese, die op de ribosomen plaatsvindt vaak niet meteen het voor de cel of het lichaam bereikbare eindproduct oplevert. Er zijn tal van post-ribosomale processen die de pas gesynthetiseerde polypeptideketens verder modificeren. Een daarvan is bijvoorbeeld het aanhangen van suikerresten, waardoor eiwitten tot glycoproteïnen worden. Vooral in de levercel, waar het merendeel van de plasma-eiwitten, die praktisch alle glycoproteïnen zijn, wordt gesynthetiseerd, is dat een belangrijk proces.

Waarschijnlijk spelen deze suikers een belangrijke rol bij het transport door de celmembraam naar het plasma en bij de eliminatie van de eiwitten uit het plasma. Voor de biologische functie van stollingsfactoren bij de trombinevorming lijken zij van geen belang. Vitamine K speelt geen rol bij deze glucosideringsprocessen.

De rol van vitamine K is gelegen in de carboxylering van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX (antihemofiliefactor B) en X en van de fysiologische antistollingsfactor Protein C (figuur 2). De carboxylering, dat wil zeggen het aanhangen van een organische zuurgroep, vindt plaats aan de glutaminezuurresten volgens het reactieschema getekend in figuur 3.

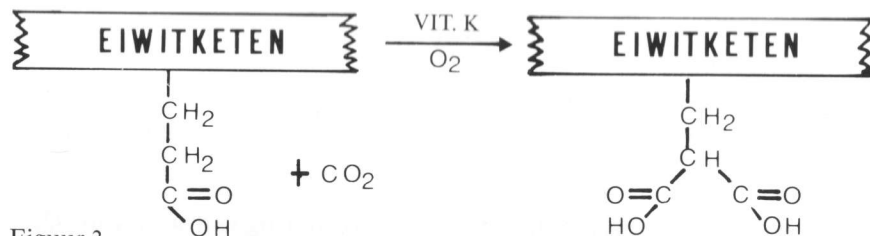
Als voorbeeld nemen we protrombine. Daarin worden 10 glutaminezuurresten, alle gelegen nabij het N-terminale einde van het molecuul, gecarboxyleerd. In het protrombinemolecuul zitten nog veel meer glutaminezuurresten (een veertigtal), maar deze worden *niet* gecarboxyleerd.

De vitamine K-afhankelijke carboxylering is een uniek biochemisch proces dat afwijkt van alle andere (overigens zeer frequent voorkomende) vormen van carboxylering. Er zijn geen andere co-enzymen voor nodig dan vitamine K, maar wel zuurstof. De Metz, Vermeer en medewerkers hebben onlangs het mechanisme van deze reactie gevonden (figuur 4) (11).

Doordat in het protrombinemolecuul op één plaats een tiental glutaminezuren (Glu) in γ -carboxy-glutaminezuren (Gla) wordt omgezet, ontstaat er op die plaats een sterke negatieve lading, waaraan verscheidene Ca^{++} -ionen binden. Via deze gebonden Ca^{++} -ionen kan het protrombinemolecuul nu hechten aan een fosfolipide-oppervlak, als zich daar de eveneens negatief geladen fosfatidylserinemoleculen bevinden. Deze binding is essentieel voor de normale activering van protrombine zoals wij in hoofdstuk 5 zullen zien.

De overige vitamine K-afhankelijke factoren worden op dezelfde wijze gecarboxyleerd als het protrombine (zij het dat zij 12 Gla's bevatten en niet 10) en ook daar is de hechting aan een fosfolipide-oppervlak essentieel voor hun fysiologische functie.

Uit figuur 4 blijkt dat gereduceerd vitamine K noodzakelijk is voor de synthese van γ -carboxy-glutaminezuur en dat het vitamine na afloop van de reactie in de vorm van het epoxide voorhanden is. Een speciaal



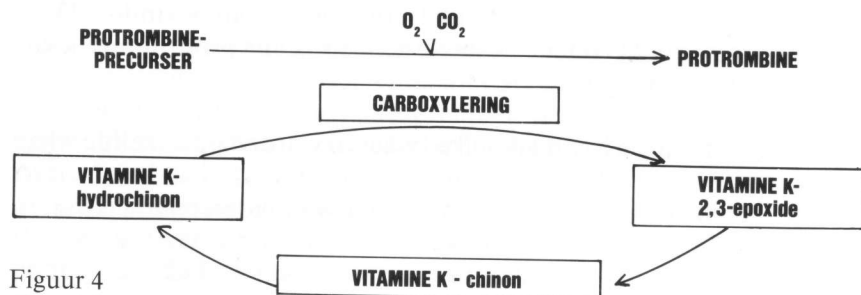
Figuur 3

De vitamine K-gevoelige reactie.

Onder invloed van vitamine K worden glutaminezuurresten omgezet in γ -carboxy-glutaminezuurresten.

enzym, vitamine K-reductase, zorgt ervoor dat het vitamine weer in zijn gereduceerde vorm wordt omgezet. Als er behalve vitamine K ook een coumarinederivaat zoals fenprocoumon aanwezig is, zal dit laatste de reductie van vitamine K remmen en daardoor veroorzaken dat vitamine K niet in zijn actieve vorm kan worden teruggevormd en de carboxyleringsreactie stopt (figuur 4). In welke mate de reactie geremd wordt hangt af van de hoeveelheid vitamine K en de hoeveelheid coumarinederivaat die gelijktijdig aanwezig zijn. Deze beide stoffen gaan namelijk een onderlinge competitie aan voor het enzym. Bij aanwezigheid van weinig vitamine K zal een geringe hoeveelheid coumarinederivaat reeds een belangrijke remming geven. Als er veel vitamine K is, is er ook veel coumarinederivaat nodig om eenzelfde mate van remming te verkrijgen.

Als de carboxylering van een stollingseiwit in de levercel niet plaatsvindt heeft dat niet als enig gevolg dat de concentratie van die stollingsfactor in het plasma daalt. Het is gebleken, dat in de plaats daarvan het niet gecarboxyleerde eiwit in het plasma terechtkomt. Omdat het niet gecarboxyleerd is kan het niet op de normale manier aan het stollings-



Figuur 4

Het reactiemechanisme van de oxidatieve carboxylering.

proces deelnemen. Deze abnormale stollingseiwitten worden decarboxyfactoren genoemd of PIVKA's (Protein Induced by Vitamin K Absence) (13, 14). Men spreekt van decarboxyprotrombine of PIVKA-II, van PIVKA-X etc. Hun voorkomen is niet geheel zonder praktische betekenis.

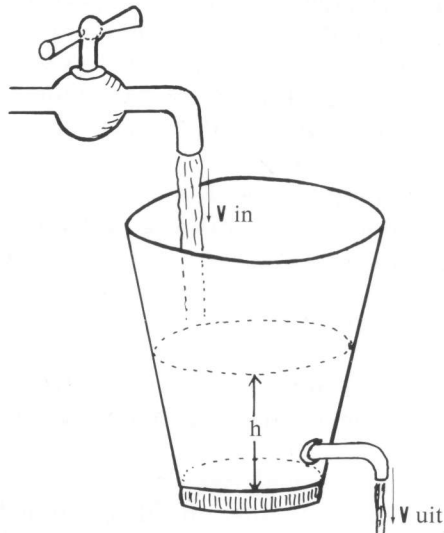
In de eerste plaats zijn de PIVKA's immunologisch identiek met de normale factoren. Daarom kan men de vermindering van stollingsfactoren bij orale antistollingstherapie niet met immunologische methoden onderzoeken. Ook worden de PIVKA's soms *wel* geactiveerd door *niet-fysiologische* activatoren. Dit maakt dat sommige bepalingsmethoden (zoals de protrombinebepaling met stafylocoagulase of bepaalde slangegiften) niet geschikt zijn voor de controle van de antistollingstherapie. Verder blijkt dat decarboxyfactor X (PIVKA-X) een remmende invloed heeft op sommige tromboplastinetijdbepalingen. Dit is er de oorzaak van dat men bij de Thrombotest-bepaling een gehalte van 10% vindt als de stollingsfactoren II, VII en X, die de snelheid van de stollingsreactie van Thrombotest bepalen, alle drie op een niveau van 20% aanwezig zijn. (Terzijde: Protein C heeft geen, of hooguit een zeer geringe invloed op de in vitro gemeten stollingstijden.) De discrepantie tussen Thrombotest-percentages en 'normale' percentages wordt veroorzaakt doordat PIVKA-X de Thrombotest-reactie tot ongeveer 50% van zijn te verwachten snelheid remt. Met andere woorden: een verlengde Thrombotest-tijd is gedeeltelijk het gevolg van verminderde stollingsfactoren, maar ook voor een belangrijk gedeelte van het aanwezig zijn van het remmende PIVKA-X. Het is deze remming die ons in 1963 op het spoor bracht van de PIVKA's en daarmee van de twee-stapssynthese van de vitamine K-gevoelige stollingsfactoren (13).

De verschillende gevoeligheid van de tromboplastines voor de remming door PIVKA-X maakt dat deze tromboplastines verschillende percentages stollingsfactoren kunnen aangeven in hetzelfde plasma; dit is een van de oorzaken voor het feit dat antistollingscontrole lastig te standaardiseren is.

In de levercel worden coumarinederivaten afgebroken. De tussenproducten van deze afbraak kunnen nog een anti-vitamine K-werking hebben. Deze omzetting wordt onder andere bewerkstelligd door hetzelfde ontgiftingssysteem dat barbituraten en dergelijke ontgift. Door het aanbieden van barbituraten wordt het ontgiftingssysteem actiever en zal dan ook per tijdseenheid meer van het coumarinederivaat afgebroken worden. Daarom verhoogt het chronisch gebruik van barbituraten de noodzakelijke onderhoudsdosis van een coumarinederivaat.

3 Wat gebeurt er in het plasma?

Het niveau van een stollingsfactor in het plasma wordt bepaald door het evenwicht tussen aanmaak en afbraak. De snelheid van aanmaak, door de lever, wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door het plasmaniveau. De snelheid van afbraak is evenredig met de plasmaconcentratie. De toestand die daardoor ontstaat wordt geïllustreerd in figuur 5. Wij nemen aan dat de snelheid waarmee het water uit de emmer stroomt, evenredig is met de druk die erop staat, dus evenredig met het niveau van het water in de emmer. $V_{\text{uit}} = k \cdot h$. (k is een constante die bepaald wordt door de weerstand in de uitstroomopening): als het water een bepaald niveau (h) heeft en er geen water in de emmer stroomt, dan zal de emmer eerst snel, als het niveau daalt steeds langzamer leeglopen.



Figuur 5

Een model van het dynamisch evenwicht dat het niveau van een stollingsfactor in het bloed bepaalt.

h : hoogte van de waterspiegel

V_{in} : instroomsnelheid

V_{uit} : uitstroomsnelheid

Wiskundig kan eenvoudig aangetoond worden, dat dit proces gekenmerkt wordt door een halfwaardetijd. De tijd die nodig is om het niveau van h tot $\frac{1}{2}h$ te laten dalen is constant, dus onafhankelijk van de hoogte h . Zij is ook gelijk aan de tijd nodig om van $\frac{1}{2}h$ tot $\frac{1}{4}h$ te zakken etc. Deze tijd wordt de halfwaardetijd genoemd. Een eenvoudige formule geeft het verband tussen de hoogte op een willekeurig tijdstip (h_t , hoogte op tijdstip t), de hoogte op het tijdstip nul (h_0 , de beginhoogte) en de halfwaardetijd (d):

$$h_t = h_0 \cdot \frac{1}{2}^{t/d}$$

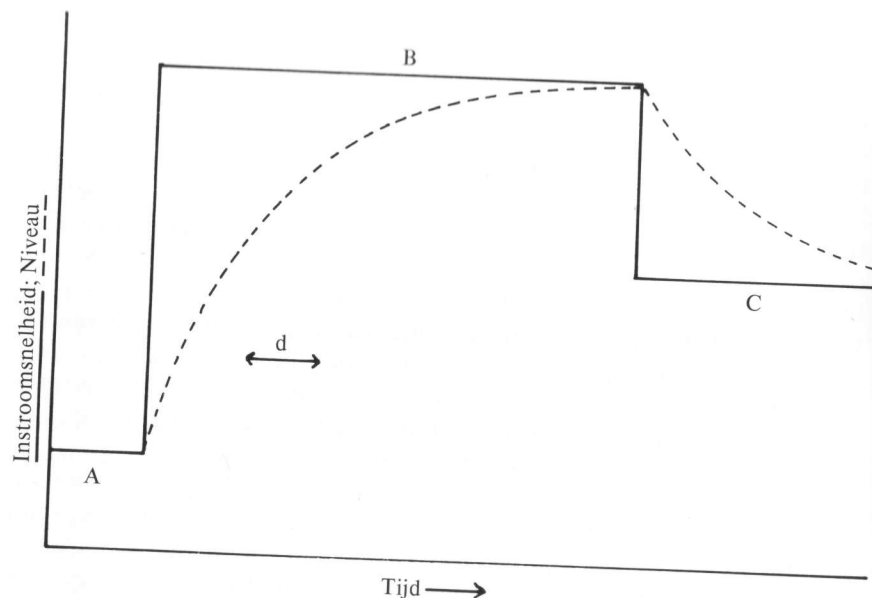
Deze formule kan gemakkelijk geverifieerd worden. Na één halfwaardetijd is $t = d$ en dus is $h_t = \frac{1}{2} h_0$. Na 2 halfwaardetijden is $t = 2d$ en $h_t = \frac{1}{4} h_0$ etc. De formule is een inzichtelijke vorm van de bekende formule $h_t = h_0 \cdot e^{-kt}$ waarin e het grondgetal van de natuurlijke logaritme en k de zogenaamde afbraakconstante ($k = \ln 2 / d$) is.

Als er water in de emmer stroomt met een snelheid V_{in} , dan zal het niveau van het water veranderen totdat het water even snel in de emmer stroomt als er uit. In dat geval geldt $V_{\text{in}} = V_{\text{uit}}$, ofwel $V_{\text{in}} = k \cdot h$. Als de instroomsnelheid verdubbelt, zal ook het niveau in de emmer tweemaal zo hoog worden. Als het niveau tweemaal zo hoog geworden is, blijft het constant omdat dan ook de uitstroomsnelheid (die immers evenredig is met de hoogte) is verdubbeld.

Het is van groot belang zich rekenschap te geven van een andere eigenschap van dit systeem. Als de instroomsnelheid sprongsgewijs zou verdubbelen, zou het niveau van het water niet sprongsgewijs stijgen maar geleidelijk. De geleidelijke stijging zou een geleidelijke toename van de uitstroomsnelheid tot gevolg hebben.

Zonder dat wij het (overigens gemakkelijke) wiskundige bewijs hier leveren, zal het aannemelijk zijn dat de verandering van het ene naar het andere niveau overbrugd wordt met een halfwaardetijd die gelijk is aan de halfwaardetijd van het leeglopen (figuur 6).

Wij hebben lang bij dit voorbeeld stilgestaan omdat het precies weergeeft wat het verband is tussen de synthesesnelheid van een stollingsfactor in de lever (de instroomsnelheid), de plasmaconcentratie van die factor (het niveau), en de halfwaardetijd van de verdwijning van die stollingsfactor uit het plasma. Als de synthesesnelheid van een stollingsfactor, bijvoorbeeld door het toedienen van een coumarinederivaat wordt gehalveerd, zal op den duur ook de plasmaconcentratie tot 50% dalen. Hoe lang dat duurt is afhankelijk van de halfwaardetijd van die factor. De halfwaardetijd van protrombine (factor II) is ongeveer 60 uur, die van factor X 40 uur, die van factor IX 14 uur en die van factor VII 6 uur.



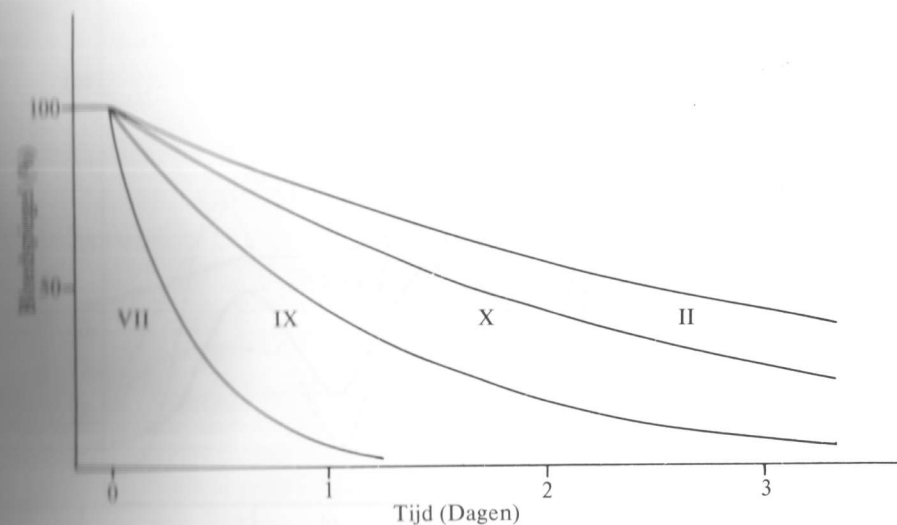
Figuur 6

Het verband tussen instroomsnelheid en vloeistofniveau.
In het modelsysteem van figuur 5 varieert de instroomsnelheid (getrokken lijn) sprongsgewijs van A naar B naar C. Het vloeistofniveau (gestippelde lijn) volgt deze verandering met een zekere traagheid die bepaald wordt door de halfwaardetijd, in het modelsysteem van fig. 5 door de weerstand in de uitstroomopening).

Als op tijd nul de synthese van de stollingsfactoren geheel stopt (door foudroyante hepatitis of fosforvergiftiging) dalen de plasmaconcentraties van de stollingsfactoren ieder met hun eigen snelheid.

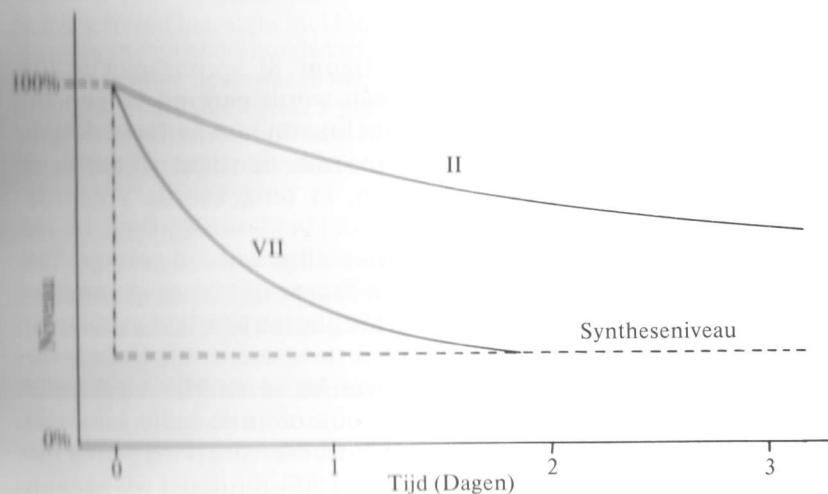
Dit brengt ons op het probleem van het verband tussen de synthesesnelheid en de halfwaardetijd van de verschillende stollingsfactoren (figuur 7).

In de eerste plaats kan men aannemen dat de synthese van de vier vitamine K-afhankelijke factoren in gelijke mate door een bepaalde concentratie van een vitamine K-antagonist wordt geremd. Dit betekent dat, als men de concentratie van de remmer in een levercel gedurende een zekere tijd constant kan houden en er ook geen grote schommelingen zijn in vitamine K-opname en/of andere modifierende factoren (zoals b.v. geneesmiddelen), de vier vitamine K-gevoelige factoren alle tot ongeveer hetzelfde niveau zullen dalen. De snelheid waarmee ze dalen is echter verschillend.



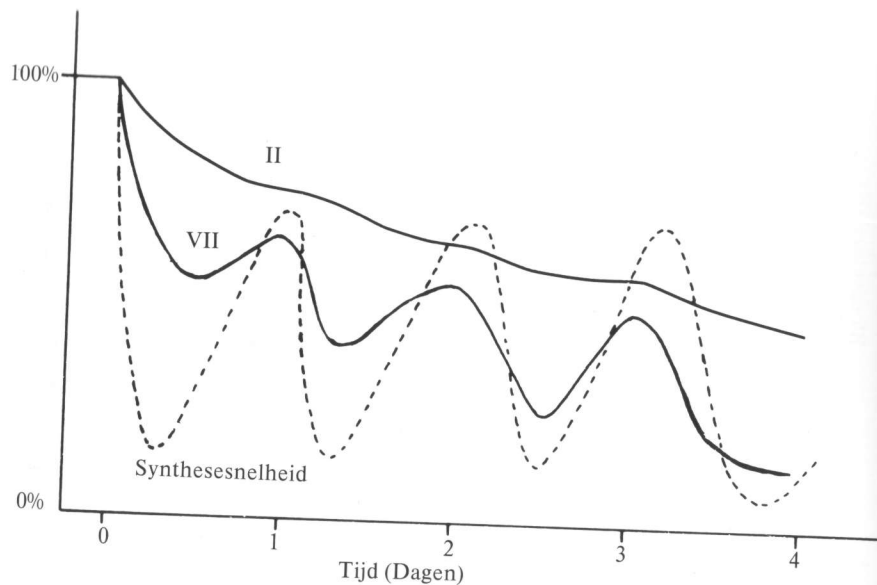
Figuur 7

Het dalen van de plasmaconcentraties van de stollingsfactoren na het stoppen van de synthese.



Figuur 8

Het dalen van de plasmaconcentraties van de stollingsfactoren na het remmen van de synthese.

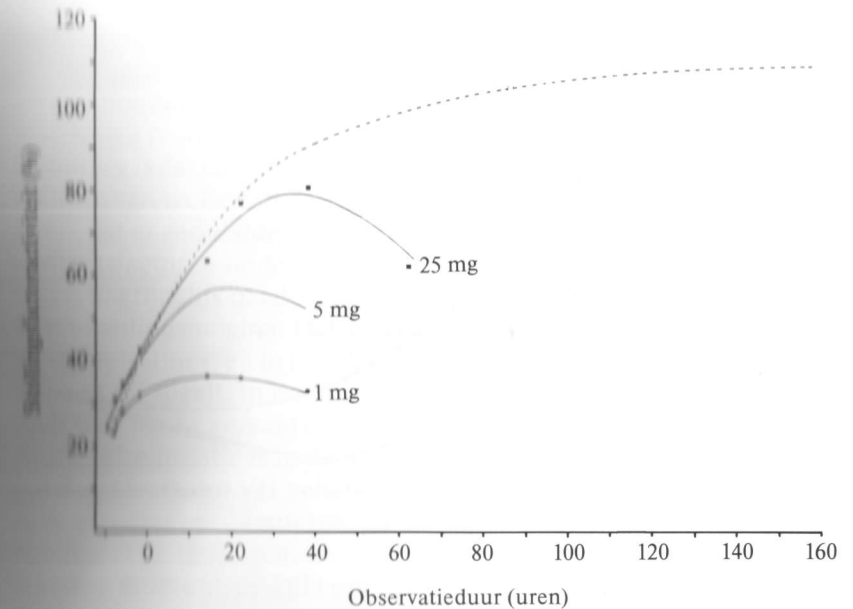


Figuur 9

Synthesesnelheid, factor VII- en factor II-niveau bij antistolling met een snel verdwijnend coumarinederivaat.

Als het syntheseniveau (stippellijn in figuur 8) sprongsgewijs tot bijvoorbeeld 25% van zijn normale niveau wordt geremd volgen de stollingsfactoren met een snelheid afhankelijk van hun halfwaardetijd. Als men, door een grote dosis vitamine K toe te dienen de synthese weer sprongsgewijze op gang brengt ziet men, in omgekeerde volgorde hetzelfde gebeuren.

In werkelijkheid kan de synthese niet onmiddellijk worden geremd. De opname van het anticoagulans neemt een zekere tijd. Voor acenocoumarol wordt de maximale concentratie in het plasma bereikt na drie uur. Voor zover kan worden nagegaan is dan ook de concentratie in de lever maximaal. De halfwaardetijd van acenocoumarol en zijn werkzame derivaten is ongeveer 14 uur. Van fenprocoumon is de halfwaardetijd veel langer: 160 uur. Als men eenmaal per 24 uur een dosis wil geven die de synthesecapaciteit van de lever gemiddeld 90% remt, dat wil zeggen de helft van de tijd meer dan 90% remming geeft en de andere helft van de tijd minder, dan zal bij een middel met een korte halfwaardetijd de synthesecapaciteit van de lever veel sterker variëren dan bij een middel met een lange halfwaardetijd.



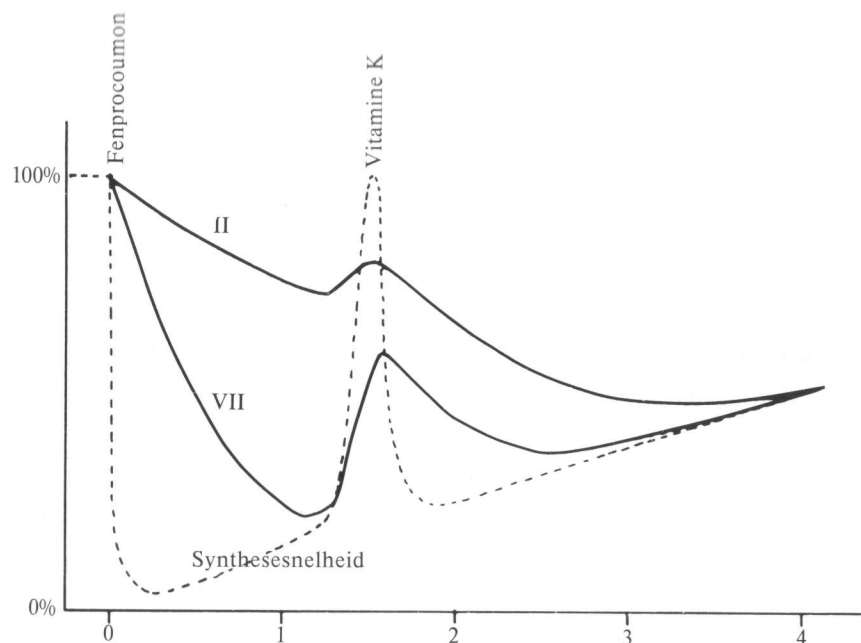
Figuur 10

Stijging van de gemiddelde spiegel van de factoren II, VII, IX en X na eenmalige intraveneuze (getrokken lijn) of dagelijkse orale (onderbroken lijn) toediening van verschillende doses vitamine K₁ aan gezonde proefpersonen, die op stabiele wijze waren ingesteld met fenprocoumon op een stollingsfactorenactiviteit van 24% en hun onderhoudsdosis fenprocoumon dagelijks bleven innemen. De dagelijkse orale dosis was 10 mg. (uit: Meer, J. van der; H.C. Hemker and E.A. Loeliger, Pharmacological aspects of vitamin K₁ a clinical and experimental study in man. Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 29, 1968; overgenomen met toestemming van de uitgever).

Als de synthesesnelheid (stippellijn) sterk schommelt omdat het antistollingsmiddel snel wordt uitgescheiden, fluctueert ook factor VII sterk vanwege zijn korte halfwaardetijd. Factor II varieert echter nauwelijks (lange halfwaardetijd). De andere factoren (IX, X) liggen tussen de twee getekende factoren in.

Alleen bij acenocoumarol is correctie met één dosis vitamine K meestal adequaat aangezien het middel in 24 uur voor 70% uit het lichaam zal zijn verdwenen (zie ook hoofdstuk 9).

Als men, bij grote bloedingen, ongelukken, spoedoperaties etc. de stollingsfactoren sneller terug wil brengen naar een risicoloos niveau dan de eigen synthesecapaciteit van de lever vermag, moet men overgaan tot de infusie van bloed, plasma of een stollingsfactorenconcentraat.



Figuur 11

Synthesesnelheid, factor VII- en factor II-niveau bij antistolling met een langzaam verdwijnend coumarinederivaat en correctie met vitamine K.

In de praktijk wordt nog al eens waargenomen, dat een patiënt, die met een kortwerkend middel blijkbaar moeilijk ingesteld kan worden, iemand is die het middel op onregelmatige momenten van de dag inneemt. Een vast innametijdstip 'verbetert' deze situatie, zodat men de fluctuaties in de stolbaarheid van het bloed niet meer waarneemt! Met langwerkende anticoagulantia ziet men deze variaties veel minder. Er is nog een reden dat men de variaties van het factor VII-gehalte niet opvallend naar voren ziet komen: het resultaat van een controletest is het gevolg van de concentraties van tenminste de factoren VII, X en II. Als die alle op gelijk niveau zijn, bepaalt het gehalte aan factor X de gemeten reactiesnelheid. Alleen als het factor VII- of factor II-gehalte veel lager wordt dan het factor X-gehalte bepalen die de snelheid (zie ook hoofdstuk 6). Er is dus een goede kans dat men van een (te) hoog factor VII-gehalte weinig merkt. Niemand weet of dat erg is, want het therapeutisch bereik van de *individuele* stollingsfactoren is nog niet bekend. Het enige wat men uit de klinische situatie door middel van de gecumu-

leerde ervaring uit vele trials heeft kunnen leren is dat als in een chronische situatie de stollingsfactoren II, VII, IX en X constant tussen 10 en 20% gehouden worden, de kans op arteriële trombose sterk afneemt. Aan welke (combinatie van) factor(en) dat te danken is weet men niet. Of het erg is dat factor VII sterk schommelt weet men niet voor zover het de bovengrens betreft. Wel weet men, uit vergelijking met de hemofilieën, dat er een *duidelijke bloedingsneiging* kan ontstaan als één van de stollingsfactoren onder 5% daalt.

Het is begrijpelijk dat de arts geïnformeerd wil zijn over het bestaan van zo'n bloedingsneiging. Dat verklaart de vraag naar factor VII-gevoelige tromboplastines, en in het algemeen naar meetmethoden waarin factor VII een rol speelt. In hoofdstuk 6 zullen we uitleggen waarom deze eis toch niet per se gerechtvaardigd is. Daarop vooruitlopend vast dit. De controlefrequentie is in de praktijk zelden of nooit hoger dan één keer per dag. Het factor VII-gehalte schommelt met een snelheid die belangrijke variaties per 24 uur toelaat. Een factor VII-gevoelig reagens is dus zoiets als een thermometer waar men maar een keer per dag, op een willekeurig moment, op kijkt om een indruk te krijgen van de gemiddelde dagtemperatuur en om te kijken of er nachtvorst geweest is of zal komen.

4 Wat gebeurt er met het antistollingsmiddel

Waar wij in het vervolg van 5-hydroxycoumarines spreken betreft het vaak resultaten die niet voor alle gebruikelijke antistollingsmiddelen zijn geverifieerd. Wij geven de resultaten dan toch als we geen reden hebben om aan te nemen dat er tussen de stoffen onderling essentiële verschillen bestaan.

Van oraal toegediende 5-hydroxycoumarines wordt 75-90% in de darm opgenomen. Bij darmziekten (alle vormen van diarree), bij afsluitings-icterus en in het algemeen bij alle processen waarbij de darmresorptie gestoord is, is uiteraard zowel de opname van vitamine K als die van 5-hydroxycoumarines gestoord. Dit kan orale antistolling moeilijk tot onmogelijk maken. Als men, door het gebruik van laxantia, het opnamepatroon in de darm verandert kan men ook een verandering van de gevoeligheid voor antistollingsmiddelen verwachten.

Cholestyramine remt zowel de opname van vitamine K als van 5-hydroxycoumarines.

In het plasma zijn de 5-OH-coumarines voor ongeveer 99% gebonden aan eiwit en voor zeker 97,5% aan albumine. De vrije concentratie bepaalt de eliminatiesnelheid. Het verdelingsvolume is praktisch gelijk aan het albuminevolume. Als er weinig plasma-albumine is zal er minder antistollingsmiddel nodig zijn (nefrotisch syndroom, ouderdom). Stoffen als (oxy-)fenylbutazon interfereren met de binding van 5-hydroxycoumarines aan plasma-albumine. Zij verdringen deze stoffen namelijk en maken zo een lagere dosering noodzakelijk. Hetzelfde geldt voor sulfonamiden.

In de levercel worden de 5-hydroxycoumarines omgezet in onwerkzame derivaten. Deze omzetting is vrij ingewikkeld en verschilt zowel voor de preparaten onderling als voor de stereo-isomeren van één preparaat. Sommige actieve derivaten worden met de gal uitgescheiden en nemen deel aan een entero-hepatische kringloop. De 5-hydroxycoumarines en hun metaboliëten worden voor ongeveer 60% uitgescheiden via de nier, de rest via de faeces. Het gecompliceerde eliminatiemechanisme heeft een eenvoudig gevolg: de stoffen gedragen zich alsof hun werkzaamheid in het lichaam semi-logaritmisch afneemt en wel met de halfwaardetijden aangegeven in tabel 1.

Tabel 1
Overzicht van de coumarinederivaten.

Algemene naam	Merknaam	Halfwaardetijd (uren)	Receptuureenheid
Acenocoumarol	Sintrom®	14	1 mg, 4 mg
Coumetarol	(Dicoumoxyl®)	<16	50 mg
Dicoumarol	(Dicumol®)		50 mg
Ethylbiscoumacetaat	(Tromexan(-e)®)	<16	300 mg
Fenprocoumon	Marcoumar®	160	3 mg
Warfarine	Warfarinum natricum (Coumadin(-e)®)	36	5 mg

(niet in Nederland in de handel).

De verdwijningssnelheid neemt toe en af met het basaal metabolisme. De eliminatie kan worden geremd door een aantal farmaca: allopurinol, chlooramfenicol, disulfiram. De eliminatie kan echter ook worden gestimuleerd, namelijk door die stoffen die een hogere activiteit van ontgiftingsenzymen in de lever induceren zoals barbituraten.

Chronisch barbituratengebruik leidt tot een relatieve ongevoeligheid voor orale antistollingsmiddelen. Plotseling stoppen leidt gemakkelijk tot te diepe antistolling.

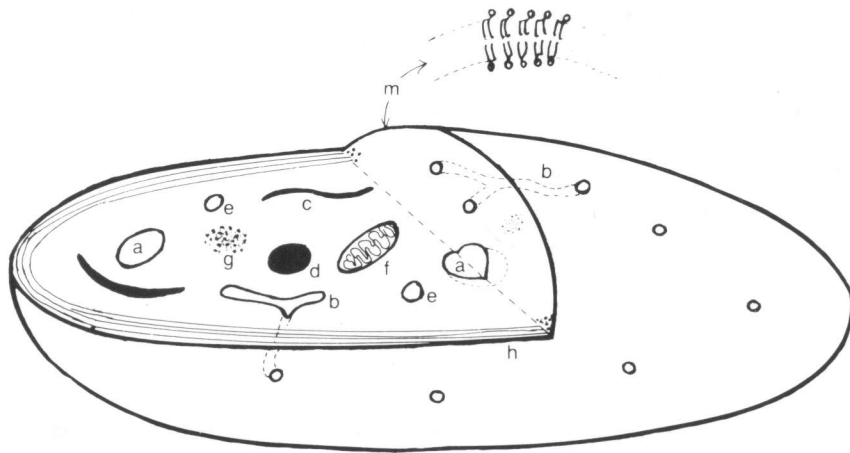
Uit een en ander zal duidelijk zijn dat de dosering van een antistollingsmiddel door vele variabelen bepaald wordt.

Lever- en nierziekten zullen in het algemeen tot een verhoogde, vaak wisselend verhoogde, gevoeligheid leiden. Alle koortsige ziekten en hyperthyreoïdie geven aanleiding tot een versnelde turnover van zowel antistollingsmiddelen als stollingsfactoren. Een 'griepje' geeft echter meestal geen belangrijke stoornissen van het antistollingspatroon.

Sommige diëten (borstvoeding, vegetarisme, 'biologisch dynamisch' voedingspatroon etc.) kunnen leiden tot een vitamine K-aanbod dat belangrijk lager of hoger is dan het gemiddelde bij normale evenwichtige voeding. Dit uit zich in sterke gevoeligheid of juist relatieve resistentie voor antistollingstherapie. Praktische problemen ziet men vooral bij abrupte verandering van het dieet. Echte resistentie voor coumarinederivaten is in zeldzame gevallen bij de mens beschreven. Alleen de gevallen van resistentie bij de rat zijn goed gedocumenteerd. De resistentie is te wijten aan een congenitale verandering van de vitamine K-receptor, waardoor deze minder gevoelig is voor vitamine K maar tevens veel minder gevoelig voor vitamine K-antagonisten.

5 Wat gebeurt er bij hemostase en trombose?

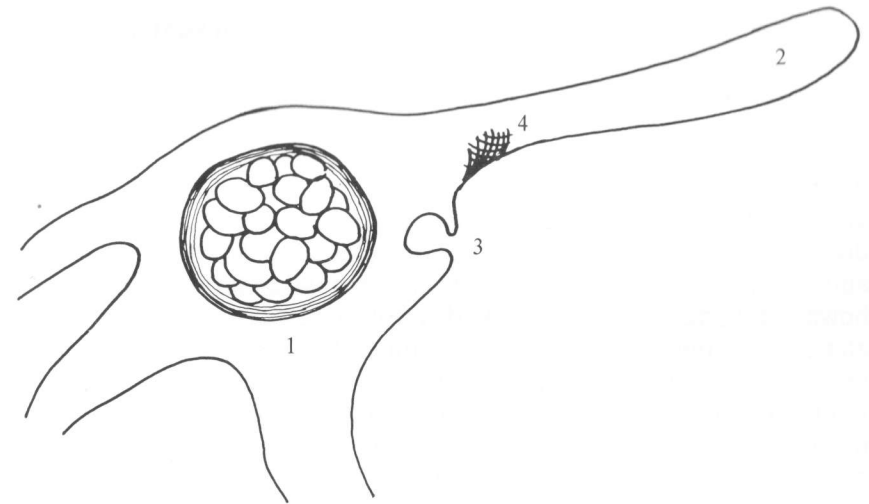
Tot voor kort was het beeld van de pathogenese van arteriële en veneuze trombose eenvoudig en eenduidig: arteriële trombose, de vorming van de witte trombus is een bloedplaatjesreactie, en moet daarom door plaatjesremmende middelen kunnen worden bestreden. Veneuze, rode trombi zijn een kwestie van bloedstolling - een stolsel is immers rood - en kunnen worden bestreden door antistollingsmiddelen. Dit beeld wordt nog ondersteund door het feit dat voor de bestrijding van veneuze trombi matig diepe antistolling voldoet, maar dat dit tegen arteriële trombose niet helpt.



Figuur 12a

Schematische voorstelling van een ongeactiveerde trombocyt:

- a alfagranulae
- b open buissysteem (open canalicular system)
- c dicht buissysteem (dense tubular system)
- d donkere granulae (dense bodies)
- e lysosomen
- f mitochondrion
- g glycogeen
- h microtubuli
- m membraan, bestaande uit een dubbellaag van fosfolipiden.



Figuur 12b

Schematische voorstelling van een geactiveerde trombocyt.

De volgende processen vinden plaats bij activatie:

- 1 De microtubuli contraheren en drijven veel van de celorganellen op een hoop in het midden van de trombocyt.
- 2 Er vormen zich pseudopodiën.
- 3 Granulae storten hun inhoud naar buiten uit.
- 4 Fosfolipiden van de binnenzijde van de membraan komen beschikbaar aan de buitenzijde ('flip-flop'-mechanisme).

Aangezien matig diepe antistolling het beste is wat vele therapeuten te bieden hebben, zelfs als ze zich aan een clinical trial op het gebied van de arteriële trombose wagen, resulteert dit vaak in negatieve resultaten van die trials.

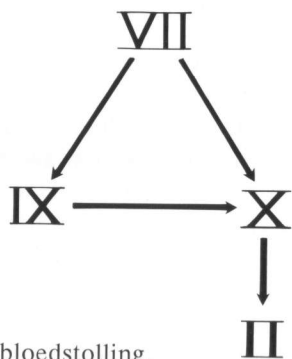
Het moderne beeld van de pathogenese van de trombose is nog iets eenvoudiger dan het oude: arteriële en veneuze trombose zijn beide het gevolg van interacties tussen de (beschadigde) vaatwand, bloedplaatjes en stollingsfactoren. De verschillen tussen de twee zijn niet zozeer het gevolg van fundamenteel andere processen als wel van verschillende omstandigheden. Vooral de trombinevorming heeft een centrale rol.

Door de stromingsomstandigheden in de arteriën 'beperkt' de rol van het trombine zich tot het reactief maken van de bloedplaatjes en fibrinevorming in het plaatjesaggregaat. Bij de veneuze trombus brengt het trombine ook het omliggende bloed tot stollen. De situatie is niet onge-

lijk aan die van een vuurtje, dat bij een straffe bries gekenmerkt wordt door korte hete vlammen, maar bij windstilte door rookontwikkeling. Wat doet trombine met bloedplaatjes? (Zie de figuren 12a + b.) Alleen, dat wil zeggen zonder bijkomende prikkels, leidt het in lage concentratie tot de vormverandering, aggregatie en release-reactie. De granulae van de trombocyt storten hun inhoud uit. Belangrijk is daarbij dat de α -granulae factor V bevatten en uitstoten naar buiten. Daar wordt deze door trombine tot factor V_a omgezet. Behalve trombine kunnen vele andere stoffen bloedplaatjes tot release, vormverandering en aggregatie bewegen. Van al deze stoffen (ADP, serotonine, adrenaline, het prostaglandine tromboxaan, platelet activating factor (P.A.F.) etc.) is trombine de meest werkzame. Dat wil zeggen dat de concentratie trombine 10 tot 1000 maal zo klein kan zijn als die van iedere andere stof (behalve misschien P.A.F.) om een zelfde werking te verkrijgen. Een aparte plaats neemt het collageen in. In suspensie activeert het bloedplaatjes. In situaties die meer op de pathofysiologische werkelijkheid lijken kleven de plaatjes aan collageen en spreiden zich daarop uit. Een cruciale waarneming is dat trombine en collageen samen de buitenzijde van de celmembraan van het bloedplaatje doen veranderen in een katalytisch oppervlak voor de vorming van meer trombine. Om de draagwijdte hiervan te beschrijven moeten wij eerst een uitstapje maken naar de biochemie van de bloedstolling.

De biochemie van de bloedstolling

Stollingsfactoren zijn eiwitten die in geringe concentratie in het plasma voorkomen. Zij worden aangegeven met Romeinse cijfers, behalve factor II die meestal protrombine wordt genoemd en factor I die beter bekend is als fibrinogeen.



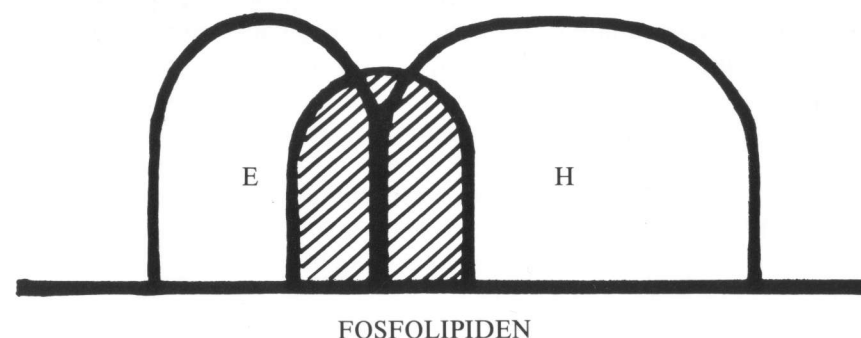
Figuur 13

Het grondschema van de bloedstolling.

De stollingsfactoren II, VII, IX en X zijn pro-enzymen. Dat wil zeggen dat zij na beperkte proteolyse zelf een actief enzym worden, net zoals bijvoorbeeld trypsinogeen onder invloed van enterokinase tot trypsine wordt. De geactiveerde vormen worden aangegeven met de index a. Factor VII_a activeert de factoren X en IX. Factor IX_a activeert factor X. Factor X_a activeert protrombine zodat er trombine ontstaat (figuur 13).

Als er een vaatbeschadiging ontstaat, komt het bloed in aanraking met kapotte cellen, collageen en microtubuli van het bindweefsel.

Uit de kapotte cellen lekt weefseltromboplastine. Weefseltromboplastine bestaat uit een fosfolipide- en een eiwitdeel. Te samen met het (pro-) enzym factor VII vormt het een complex dat dus bestaat uit twee eiwitten, gehecht aan fosfolipide (figuur 14).



Figuur 14

Een enzymcomplex aan een fosfolipide-oppervlak.

Weergegeven is het grensvlak van een fosfolipide-deeltje of een celmembraan waaraan zijn geadsorbeerd: E, het enzym, H, het hulpeiwit en, gearceerd, het substraat, dat wil zeggen de stollingsfactor die geactiveerd wordt en zowel aan fosfolipide als enzym en hulpenzym bindt.

Het is gebleken dat een dergelijk complex tot 100.000 x actiever is dan factor VII alleen. In feite is de versnelling die door het weefseltromboplastine veroorzaakt wordt zo groot, dat men kan zeggen dat de werking van factor $VII_{(a)}$ op de factoren IX en X zonder weefseltromboplastine niet plaatsvindt. Het weefseltromboplastine zet de reactie dus in gang. Het zal opvallen dat er sprake is van factor $VII_{(a)}$ waar factor VII het pro-enzym is en factor VII_a het enzym. Het is echter gebleken, dat juist factor VII ook in zijn pro-enzymvorm toch een zekere eigen activiteit heeft.

Verder activeert factor X_a factor VII retrograad. Ook is het mogelijk dat factor VII wordt geactiveerd door enzymen uit beschadigde cellen, door factoren van het contactactiveringssysteem en door andere proteolytische enzymen van het plasma. De eerste, geringe activiteit van factor VII wordt dus gemakkelijk uitgelokt maar heeft alleen consequenties als er een versterkingsmechanisme op volgt. Als dit niet het geval is wordt de activiteit door de antiproteasen van het plasma snel het zwijgen opgelegd. Het versterkingsmechanisme wordt gevormd door het weefsel-tromboplastine en de reciproke activering door factor X. Factor VII_a doet factor X_a ontstaan die op zijn beurt protrombine activeert. Net zoals factor VII heeft ook factor X_a fosfolipide en een extra eiwit nodig om zijn volle activiteit te ontplooiën. Fosfolipide en eiwit komen hier, (in tegenstelling tot weefsel-tromboplastine) van *verschillende* bronnen. Het eiwit is factor V_a die ontstaat uit plasmafactor V of uit de factor V die door de plaatjes wordt uitgescheiden. Het fosfolipide kan ieder fosfolipide zijn als het maar voldoende van het negatief geladen fosfatidylserine bevat (zie figuur 14 en tabel 2).

Tabel 2

De enzymcomplexen.

	enzym	hulpenzym	substraat	produkt
complex A	X_a	V_a	II	trombine
complex B	IX_a	$VIII_a$	X	X_a
complex C	$VII_{(a)}$	EWT	X, IX	X_a , IX_a

(EWT = eiwitgedeelte van het weefsel-tromboplastine).

Hier moeten we iets opmerken dat voor het begrip van de samenwerking tussen bloedplaatjes en stollingsfactoren essentieel is. Alle celmembranen, dus ook die van het bloedplaatje, bestaan uit een dubbellaag van fosfolipiden (zie figuur 12). Deze laag is *niet symmetrisch*, dat wil zeggen dat de fosfolipiden die naar buiten zijn gekeerd (gedeeltelijk) een andere samenstelling hebben dan die welke naar binnen gekeerd zijn. Het stollingsactieve fosfatidylserine bevindt zich voornamelijk aan de binnenzijde van een celmembraan. Intacte cellen hebben dan ook geen stollingsbevorderende werking. Alleen als cellen stuk gaan komt het stollingsactieve fosfatidylserine bloot. Alleen de trombocyt maakt op deze regel een uitzondering. De intacte trombocyt heeft, evenmin als een an-

dere cel, stollingsbevorderende eigenschappen. Als een trombocyt echter aan collageen hecht en bovendien geprikkeld wordt door trombine zal hij, door een nog niet in detail bekend mechanisme, fosfatidylserine aan de buitenkant van de celmembraan gaan vertonen zonder dat de cel kapot gaat ('flip-flop'-mechanisme, figuren 12a + b). Zodoende ontstaat er het volgende beeld van de *eerste fase* van gebeurtenissen na een verwonding.

De beschadiging stelt het bloed bloot aan:

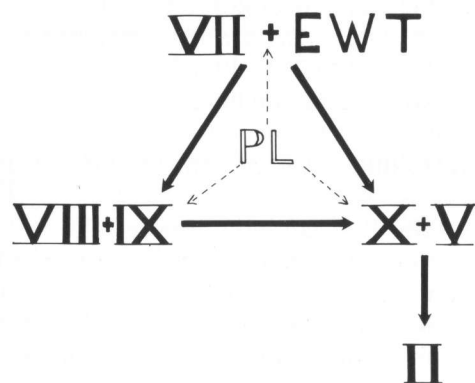
- 1 Weefsel-tromboplastine
 - 2 Stollingsactieve fosfolipiden aan de binnenkant van de kapotte cellen.
 - 3 Collageen en microfibrillen van het bindweefsel.
- 1 en 2 maken het mogelijk dat uit de stollingsfactoren trombine ontstaat. Reeds een zeer kleine hoeveelheid trombine (minder dan uit 0,1% van het protrombine in het plasma ontstaat) brengt de bloedplaatjes die aan collageen kleven ertoe om stollingsactieve fosfolipiden beschikbaar te stellen ('flip-flop'). Tevens stoten zij factor V uit, wat ook door trombine geactiveerd wordt. Behalve aan collageen hechten trombocyten ook aan microfibrillen, een andere component van de bindweefsel-tussensubstansie.

De *tweede fase* wordt gekenmerkt doordat factor X_a samen met V_a en bloedplaatjesfosfolipiden in staat is met grote snelheid trombine te vormen. Aan de eerste laag bloedplaatjes kleven er meer die op verschillende wijzen geactiveerd kunnen worden. Hierbij kunnen diverse factoren, zoals ADP, prostaglandines, trombine, etc., een rol spelen. Dit plaatjes-agglomeraat is een bron van trombineproductie. Als er buiten het agglomeraat een sterke stroom staat (arteriën) zal het trombine voornamelijk dienen om de plaatjes irreversibel aaneen te kitten en zo de witte trombus of de 'clou hemostatique' te vormen. Is de stroom zwak of afwezig dan wordt het trombine dat buiten de plaatjesprop diffundeert niet snel afgevoerd en verdund, en heeft het de tijd het bloed te laten stollen: de rode trombus ontstaat.

De *parallelfase* noemen we het proces van de alternatieve activering van factor X door factor IX_a , dat daarbij gebruik maakt van factor $VIII_a$ als hulpeiwit en bloedplaatjesfosfolipiden. Vooral als er weinig weefsel-tromboplastine is, en de vorming van factor X_a door factor VII_a veel tijd in beslag neemt, wordt de langzame inwerking van factor $VII_{(a)}$ op factor IX belangrijk. Het produkt factor IX_a accumuleert geleidelijk en zal daarom een steeds grotere fractie van de factor X_a -vorming voor zijn rekening nemen.

Bij lange stollingstijden, zoals die bij verdunde tromboplastines worden

waargenomen, spelen het factor VIII- en -IX-gehalte van het bloed een rol bij de trombinevorming. In vivo blijkt dit niet onbelangrijk te zijn, getuige de bloedingsneiging van de hemofiliepatiënt.



Figuur 15

Stollingsschema met de hulpfactoren.

EWT = eiwitgedeelte van het weefselthromboplastine.

PL = fosfolipide.

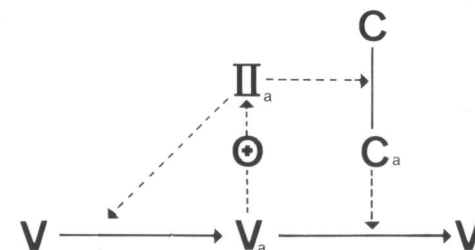
Samenvattend hebben we gezien dat bloedstollings- en plaatjesreacties zo verweven zijn, dat het zinloos is ze te scheiden. Trombine is de belangrijkste bloedplaatjesactivator en maakt een plaatjesaggregaat tot een irreversibele trombus.

Bloedplaatjes zijn een onmisbare bron voor fosfolipiden en leveren ook een deel van de benodigde hoeveelheid factor V. Ze vormen de massa van de witte trombus. Het verschil tussen een witte en een rode trombus is eerder kwantitatief dan kwalitatief.

Het zal zijn opgevallen dat wij het contactactiveringssysteem van de bloedstolling niet besproken hebben. Dit systeem (Hagemanfactor (factor XII), factor XI, (pre-)kallikreïne (PK) en hoogmoleculair kininogeen (HMWK)) is in staat factor IX en factor VII te activeren. Het wordt in gang gezet door contact van bloed in vitro met een vreemd oppervlak zoals bijvoorbeeld glas en in vivo door onder andere antigeen-antilichaamcomplexen. Zijn rol bij de hemostase en trombusvorming is onbekend. Enerzijds is het niet alleen actief op stollingsfactoren maar ook op het fibrinolytische systeem, het kininesysteem en andere. Anderzijds geven deficiënties in dit systeem zelden een bloedingsneiging, en als die er is zijn daarvoor alternatieve verklaringen mogelijk.

Ernstige bloedingen bij factor XI deficiënties ziet men namelijk alleen daar waar zij ook verklaard kunnen worden door een overmatige fibrinolyse (bijvoorbeeld prostatectomie, Seligsohn, U., persoonlijke mededeling). Het is in dit verband een interessant anekdotisch gegeven dat de patiënt bij wie factor XII-deficiëntie is ontdekt (de heer Hageman) is overleden aan een trombose. Voordat de activering van factor IX door factor VII_a bekend was dacht men dat factor IX alleen door factor XI_a kon worden geactiveerd. In die visie heeft men het contactactiveringssysteem nodig om de rol van de antihemofiliefactoren (VIII en IX) te verklaren. Deze activering (XII→XI→IX→X) is wat in de leerboeken de *intrinsieke weg* wordt genoemd. Daartegenover staat de *extrinsieke weg* (VII→X).

Wij twijfelen aan het nut van deze onderscheiding althans voor processen die zich in vivo afspelen en verklaren een en ander via het eenvoudige driehoeksschema zoals getekend in figuur 13. Om dit schema compleet te maken moeten wij de rol van de hulpfactoren (V en VIII) erin weergeven en die van de fosfolipiden van de bloedplaatjesmembranen. Men komt dan tot het beeld van figuur 15. Hierbij moet men met betrekking tot de hulpfactoren V en VIII bedenken dat zij door trombine moeten worden geactiveerd. Trombine activeert echter ook Protein C dat ook aan de fosfolipide hecht en daar factor V_a en factor VIII_a weer afbreekt. Op deze manier wordt het trombinevormingsproces zelfbeperkend (figuur 16).



Figuur 16

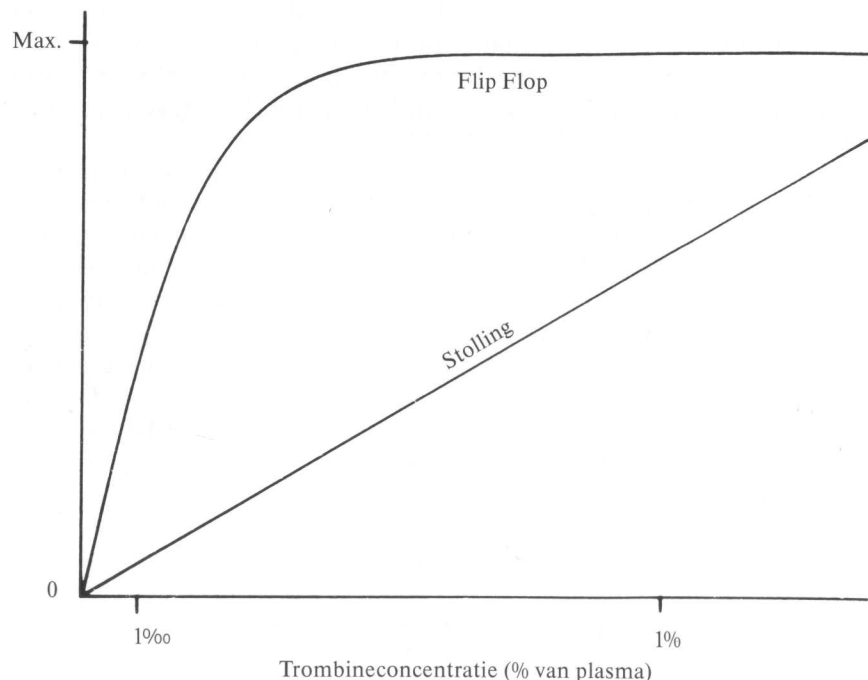
De tegenkoppeling van de trombineproductie.

Factor V_a, die de vorming van trombine sterk positief beïnvloedt, bevordert daarmee zijn eigen activatie. Omdat trombine (II_a) ook de activering van Protein C (C) bewerkstelligt en Protein C_a (C_a) factor V_a afbreekt tot V_i is het proces zelfbeperkend.

Verder activeert trombine ook factor XIII, dat het fibrinestelsel crosslinkt tot een onoplosbaar polymeer.

Als men deze verwevenheid van trombine en trombocyten eenmaal kent, begrijpt men dat antistolling op beide soorten trombose profylactisch kan werken.

Gezien de uiterst kleine hoeveelheid trombine die voor plaatjesactivering nodig is, zal het ook niet verbazen dat diepe antistolling nodig is om arteriële trombose te verhinderen. Voor het stollen van bloed is relatief veel trombine nodig. Een invloed van antistolling op de rode trombus zal men daarom eerder (dat wil zeggen bij minder intensieve behandeling) waarnemen dan een op de witte trombus (figuur 17).



Figuur 17

De invloed van trombine op plaatjesactivering en stolling.

De hoeveelheid trombine die nodig is om half-maximale plaatjesactivering te krijgen (met name het beschikbaar komen van stollingsactieve fosfolipiden aan de buitenzijde) is in de orde van grootte van promilles. Voor een half-maximale stollingssnelheid zijn procenten nodig (100% = alle trombine die een bepaald volume bloed kan leveren).

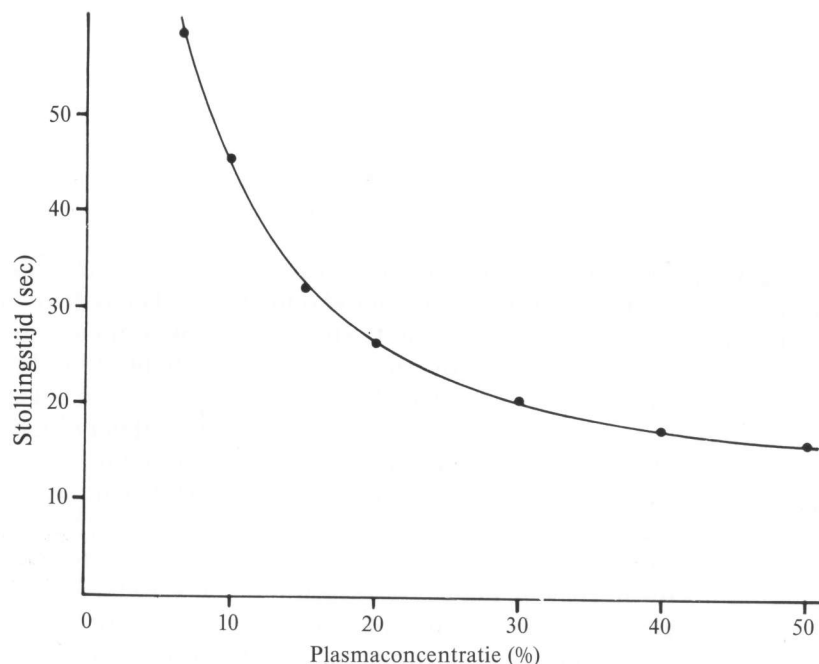
6 Controlemethoden

De gebruikelijke methoden voor de controle van orale antistollingstherapie zijn gebaseerd op de tromboplastinetijd (Quick-tijd). Dat is de tijd in seconden, die bloed nodig heeft om te stollen in aanwezigheid van voldoende calciumionen en een overmaat weefselthromboplastine. In een dergelijk mengsel (in vitro dus) stolt het plasma langs de extrinsieke weg, dat wil zeggen via activering van de factoren VII, X en II geholpen door factor V. Het hierdoor ontstane trombine werkt uiteindelijk op het fibrinogeen (factor I) en dit veroorzaakt de stolling. Het benodigde fosfolipide zit in het tromboplastine. Een bekende variant van de Quick-tijd (o.a. Thrombotest) ontstaat door aan bariumsulfaat geadsorbeerd (koeie-)plasma toe te voegen. Dit bevat de factoren I en V zodat de test alleen nog gevoelig is voor de vitamine K-afhankelijke factoren II, VII en X. Vanwege de hoge concentratie tromboplastine blijft hij ongevoelig voor factor IX.

Verschillende soorten tromboplastine zullen ook indien steeds hetzelfde normale plasma als monster wordt gebruikt verschillende stollings tijden geven. Een tromboplastinetijd op zich zegt dus niets, tenzij men bekend is met het soort tromboplastine dat gebruikt werd en men ten minste de normaal tijd van dat tromboplastine erbij vermeld krijgt!

Dit heeft men trachten te ondervangen door de procentnotering in te voeren. Hiertoe verdunt men normaal plasma in verschillende verhoudingen met een geschikte verdunningsvloeistof (zoals bijvoorbeeld plasma waaruit de vitamine K-gevoelige factoren door adsorptie verwijderd zijn); men verkrijgt zo een reeks plasma's waarin 1, 2, 5, 10, 20% normale vitamine K-gevoelige stollingsfactoren zitten. Van ieder van deze monsters bepaalt men weer de tromboplastinetijd. Men kan nu een grafiek maken waarin men de stollingstijd als afhankelijke variabele uitzet tegen de stollingsfactorenconcentratie (figuur 18).

Deze grafiek heeft een hyperbolische vorm. Dit kan men laten zien doordat de grafiek van de stollingstijd tegen het omgekeerde van de factorenconcentratie recht is (figuur 19). Als men nu met een plasma- of bloedmonster een stollingstijd van 30 sec vindt, kan men zeggen dat het in dit voorbeeld is alsof dat plasma 17% vitamine K-gevoelige stollingsfactoren bevat.



Figuur 18

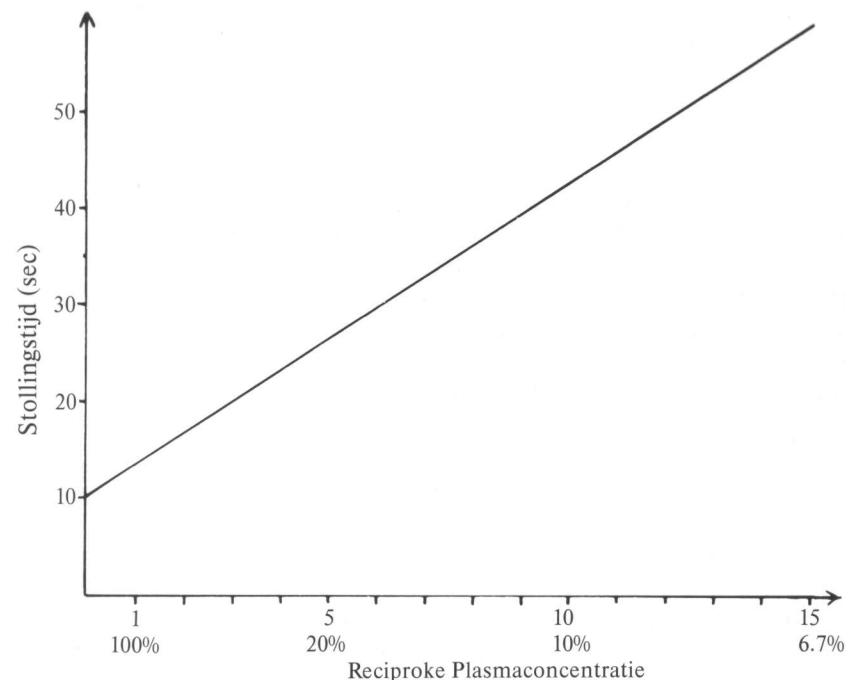
De stollingstijd als functie van de plasmaconcentratie.

Let hier echter wel op het woord *alsof*. De drie stollingsfactoren die de stollingstijd bepalen, II, VII en X, kunnen in een oneindig aantal variaties aanwezig zijn en toch altijd dezelfde stollingstijd geven.

Bij een pas begonnen of in intensiteit toenemende antistolling zal factor VII eerder gedaald zijn dan factor II. Men kan dan de situatie A uit tabel 3 tegenkomen. Bij constante antistolling dalen alle stollingsfactoren tot

Tabel 3
Verband tussen stollingsfactorenconcentratie en tromboplastinetijd.

Situatie	II	VII	X	Tromboplastinetijd (sec)
A	60	10	20	30
B	20	20	20	30
C	15	80	20	30



Figuur 19

De stollingstijd als functie van de reciproke plasmaconcentratie.

hetzelfde niveau (situatie B). Bij herstel van antistolling of na vitamine K-toediening stijgt factor VII sneller dan de andere factoren en kan situatie C ontstaan. Deze drie situaties zijn wezenlijk verschillend, maar zullen wel dezelfde tromboplastinetijd veroorzaken (tabel 3).

Dit is meer dan een theoretische onvolkomenheid van deze methode. Vanuit de hemofiliebehandeling weet men dat een ernstige bloeding kan optreden als één stollingsfactor tot lager dan 5% daalt. Theoretisch bestaat dus de mogelijkheid dat een laag factor VII-gehalte bij een hoog factor II- en -X-gehalte al *wel* een bloedingsneiging geeft en nog steeds een tromboplastinetijd laat zien die binnen de gewenste grenzen ligt. Omgekeerd is het al evengoed mogelijk dat één of meer stollingsfactoren in concentratie zo hoog zijn gestegen dat er reeds trombosegevaar dreigt, terwijl toch één factor door zijn relatief lage concentratie de tromboplastinetijd binnen de gewenste grenzen houdt. In het eerste geval kunnen wij door de vergelijking met de hemofilie redelijkerwijze

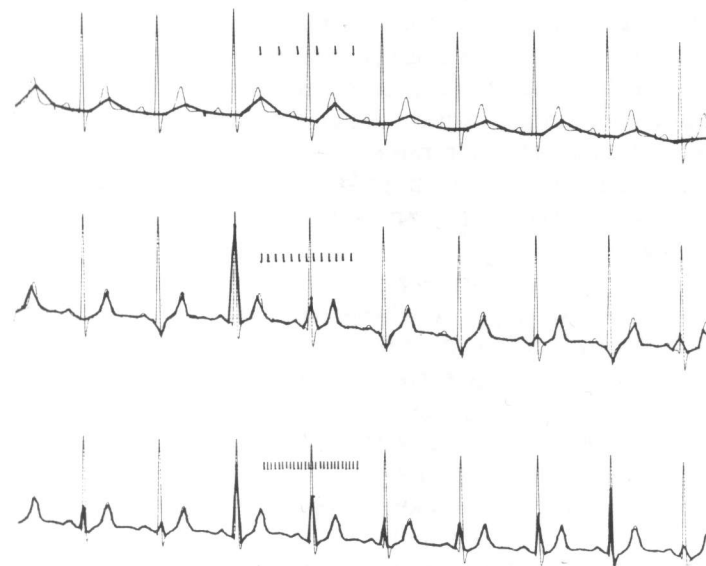
aannemen dat onze uitspraken niet helemaal speculatief zijn, in het tweede geval weten wij dat (nog) niet. Het enige experimentele feit dat tot onze beschikking staat is dat het handhaven van de vitamine K-gevoelige factoren tussen 10 en 20% de tromboseneiging doet afnemen. Welke van de factoren tussen welke grenzen gehouden moet worden is echter onbekend. Dit kan alleen onderzocht worden door clinical trials, maar de clinical trials met de Quick-test of Thrombotest als controle-methode zijn reeds zo gecompliceerd dat men eraan moet twijfelen of men binnen afzienbare tijd informatie kan krijgen over de relatie tussen het individuele niveau van ieder van de stollingsfactoren en de tromboseneiging. De mogelijkheid om via chromogene substraten en klinisch-chemische standaardapparatuur de niveau's van de individuele stollingsfactoren te meten biedt hier in principe perspectief.

Het feit dat men een trombose altijd vele uren later diagnostiseert dan het moment waarop hij ontstaat en het feit dat er belangrijke dagschommelingen kunnen optreden in de snel variërende stollingsfactoren (VII en IX), vooral als er kortwerkende anticoagulantia worden gebruikt, maakt het dubieus of men ooit een indruk zal kunnen krijgen van de precieze stollingsfactorengarnituur die tot trombose aanleiding geeft of althans daartegen net niet beschermt. Toch is dit een belangrijk punt, omdat het betrokken zou moeten kunnen worden in het afwegen van de voor- en nadelen van langwerkende anticoagulantia.

Het noemen van chromogene substraten herinnert er aan dat er de laatste tijd tromboplastinetijdbepalingen op de markt zijn die niet de stolling, dat wil zeggen de fibrinogeenomzetting als meetpunt gebruiken, maar de omzetting van synthetische substraten. Deze methoden zijn waarschijnlijk nauwkeurig in het lage gebied en zouden daardoor beter tegen bloedingen kunnen beschermen. Bovendien kunnen zij worden uitgevoerd met de geautomatiseerde standaardapparatuur van het klinisch-chemisch laboratorium en lenen zij zich mede daardoor uitstekend voor automatische verwerking.

Aan alle tests die voor verschillende factoren tegelijkertijd gevoelig zijn blijft het bezwaar kleven dat zij niet aangeven hoe de stollingsstatus van het bloed is, maar grosso modo de laagste factor aanduiden. Om het meer nauwkeurig te zeggen: de tromboplastinetijden zijn ongeveer factor X-bepalingen tenzij factor II of factor VII een beduidend lager niveau heeft dan factor X. Verder zijn zij, afhankelijk van het soort tromboplastine en van de uitvoering van de proef, meer of minder afhankelijk van de remmende invloed van PIVKA-X (decarboxyfactor X). Zo bedraagt het Thrombotest-percentage altijd ongeveer de helft van het niveau van de factoren II, VII en X, ook bij stabiele antistolling omdat juist

Thrombotest zeer gevoelig is voor deze remming. Dit is naar voren gebracht als een praktisch voordeel van Thrombotest, maar het is nooit aangetoond dat de remming door PIVKA-X in vivo enig belang heeft. Het feit dat tromboplastinetijden de neiging hebben met de laagste stollingsfactor mee te gaan wordt vrij algemeen als een praktisch voordeel gezien. Hierdoor zal immers niet over het hoofd gezien worden dat er één factor - en meestal zal dat de snel variërende factor VII zijn - gevaarlijk laag dreigt te worden. Meestal wordt factor VII-gevoeligheid expliciet genoemd als een eis voor een goed tromboplastine. Zoals gezegd is de halfwaardetijd van factor VII 6 uur. Dit betekent dat er in 24 uur erg veel kan gebeuren met deze factor. Hij kan bijvoorbeeld van 19% tot 2½% gedaald en weer tot 40% gestegen zijn. De controlefre-



Figuur 20

Het verband tussen samplefrequentie en gevoeligheid.

Om het verband tussen samplefrequentie en gevoeligheid te illustreren gebruiken wij een normaal elektrocardiogram (geijkt op 1 mV = 10 mm) en nemen daaruit iedere 5 mm een punt (bovenste lijn). De zo gekregen lijn geeft geen indruk van de R-toppen van het E.C.G., omdat het sample-interval lang is ten opzichte van de veranderingssnelheid van het te bestuderen fenomeen. Ook een 2½ en 5 maal hogere samplefrequentie (tweede en derde lijn) leidt nog niet tot het gewenste resultaat.

quentie van de antistolling is echter op zijn hoogst 1 x per 24 uur. Als men 1 keer per dag naar factor VII kijkt, krijgt men allerm minst een goede indruk van het niveau van antistolling. Zeker wanneer er geantistold wordt met snel verdwijnende anticoagulantia, maar ook bij het toedienen van interfererende geneesmiddelen, bij plotselinge verandering van de klinische toestand of bij toedienen van vitamine K, kortom die omstandigheden waaronder men graag nauwkeurig geïnformeerd wil zijn. Het is in die gevallen niet alleen noodzakelijk dat het tromboplastine gevoelig is voor factor VII, maar men zou ook tenminste iedere 6 uur moeten meten.

Een factor VII-gevoelig tromboplastine zal dus relatief veel oninterpreteerbare ruis veroorzaken in de antistollingscontrole (zie figuur 20).

Toch kan de factor VII-bepaling wel degelijk belangrijk zijn, namelijk in de instelfase van orale antistolling. Zeker bij initieel hoge doses bestaat immers het risico van onopgemerkte doorschieters, die naast het gevaar van bloedingen ook het gevaar van coumarinenecrose met zich meebrengen. Het routinematig beschikbaar zijn van een spectrofotometrische factor VII-bepaling zou dus zeer gewenst zijn.

Men heeft nog geen of weinig ervaring met het instellen van antistolling op basis van één factor in snel variërende situaties. Daarom zal men zich daar voorlopig nog met tromboplastinetijden behelpen.

Als de controletijd langer is dan een halve week (80 uur) is de enige factor die men zinvol kan meten factor II (halfwaardetijd 60 uur). Bij deze of lagere controlefrequenties zijn variaties van de andere stollingsfactoren niet te interpreteren en als ruis te beschouwen.

Tot nu toe is het verband tussen controlefrequentie en halfwaardetijd aan de aandacht van de antistollingsspecialisten ontsnapt. Met deze beschouwingen erbij kan men zeggen dat de beste antistollingscontrole zou bestaan uit het bepalen van factor II mits men in acute situaties (zoals het noodzakelijk acuut starten of stoppen van de therapie) ook kan beschikken over specifieke bepalingen van tenminste de factoren VII en X.

De moderne ontwikkeling van spectrofotometrische testen maakt dit inderdaad mogelijk, maar het zal nog enige tijd duren voor men van deze mogelijkheid in de praktijk gebruik maakt.

7 Heparine

Eigenschappen

Heparine bestaat uit ketens van verschillende gesulfoneerde suikers: hexosamine, induronzuur en glucuronzuur. Het is een mengsel van vele van dergelijke stoffen met een molecuulgewicht variërend tussen 4.000 en 40.000 D, het merendeel echter tussen 9.000 en 15.000 D. De laatste tijd ziet men veelbelovende pogingen om uit ruw heparine specifiek antitrombotisch werkzame, veelal laagmoleculaire fracties te bereiden. Heparine is in de eerste plaats bekend als cofactor van antitrombine III (AT III), maar dit is geenszins zijn enige werking. Antitrombine III kan de geactiveerde stollingsfactoren II_a (trombine), X_a, IX_a, XI_a en waarschijnlijk nog meer proteïnesplitsende enzymen door binding onwerkzaam maken. Als heparine aan antitrombine bindt is dit complex veel werkzamer (1000 x) dan AT III alleen. Uit het drielige complex heparine - AT III - enzym komt heparine weer vrij.

Laagmoleculair (LMW) heparine werkt meer specifiek op factor X_a, hoogmoleculair (HMW) heparine meer op trombine. Naast AT III is er een tweede enzymremmer in het plasma die ook door heparine gestimuleerd wordt, maar deze wordt slechts actief bij heel hoge heparineconcentraties.

Heparine heeft ook anti-inflammatoire eigenschappen die waarschijnlijk berusten op de remming van proteolytische enzymen die bij de ontsteking een rol spelen (kinases).

Heparine maakt, als het in de bloedstroom komt, uit de vaatwand enzymen los zoals lipoproteïnelypase en diamine-oxydase. Hierdoor wordt lipoproteïnerijk plasma snel helder ('clearing factor').

Heparine werkt niet alleen op enzymen, maar ook op bloedplaatjes.

Hierover zijn vele tegenstrijdige berichten, zeker ook omdat heparine geen homogene stof is. HMW-heparine kan aggregatie veroorzaken en zo een onmiddellijke trombopenie induceren. Een late trombopenie (na 3 weken behandeling) kan optreden omdat HMW-heparine allergeen werkt.

De trombocyt bevat een heparine-neutraliserend eiwit (plaatjesfactor 4) dat bij activering vrijkomt. Bij bloedafname voor heparinebepalingen

is het daarom belangrijk, dat de activering van bloedplaatjes tot een minimum wordt beperkt (17).

Toediening

Men onderscheidt profylactische en therapeutische toediening van heparine, meer precies heparinetoediening ter voorkoming van trombose en heparinetoediening voor het beperken van complicaties en verdere voortschrijding van gediagnostiseerde of met zekerheid te verwachten trombose. Een bloedspiegel van 1-2 Internationale Eenheden (I.E.) per ml geeft volledige onstolbaarheid van het bloed; 0,5 – 1,0 I.E./ml is het niveau dat men voor therapeutische doeleinden tracht te bereiken.

Voor profylaxe mikt men op niveau's tussen 0,05 en 0,40 met 0,20 I.E./ml als gemiddelde. De brede spreiding in deze getallen berust op vier gronden:

- a de theoretische onduidelijkheid over de optimale concentraties,
- b de praktische moeilijkheid om een constant niveau te bereiken anders dan door continu infuus,
- c de moeilijkheden bij het bepalen van heparineconcentraties (zie onder laboratoriumcontrole van de heparinetherapie), en
- d de grote interindividuele variaties bij patiënten.

Door al deze complicaties wordt vaak teruggegrepen op standaarddoseringen, meestal als volgt:

profylaxe: 5000 I.E. subcutaan (bij operaties 2 uur ante operationem), daarna 3 maal daags 5000 I.E.; lagere doseringen dan 2 x 5000 I.E. per dag zijn niet effectief; de profylaxe kan tot 3 maanden worden volgehouden; *behandeling:* 5000 I.E. intraveneus als bolusinjectie, gevolgd door 1000 I.E. per uur (of 15 I.E. per kg per uur) als continu infuus; eventueel 5000 I.E. 6 x daags of 10.000 I.E. 4 x daags intraveneus.

De i.v. injectie van grote doses heparine leidt direct tot hoge piekconcentraties, de subcutane injectie tot piekconcentraties na 1-2 uur. Gedurende deze pieken is er een duidelijke bloedingsneiging, vooral bij oudere vrouwen. De halfwaardetijd van heparine is dosisafhankelijk en verlengt met het verhogen van de dosis. 1 à 1,5 uur kan als gemiddelde worden aangehouden. Heparine wordt in de lever afgebroken en via de nier uitgescheiden. Protaminechloride kan in vivo en in vitro gebruikt worden om heparine te neutraliseren. Protaminesulfaat neutraliseert heparine slechts tijdelijk en geeft daarom een "rebound"-effect.

Bijwerkingen

Als nevenwerkingen van heparine moeten genoemd worden trombope-

nie, zowel direct als na enkele weken. De 'early-onset'-type-trombope-nie is in het algemeen goedaardig, het 'delayed-onset'-type is daarentegen een ernstig syndroom, dat wordt gekenmerkt door aanmerkelijke trombose en/of bloedingen en vaak dodelijk is.

Aangezien bij dit syndroom typische witte trombi in de grote arteriën worden gevonden staat het als het zogenaamde 'white-clot-syndroom' bekend. De vroege trombope-nie ziet men vaker bij runderlongheparine (veel gebruikt in de U.S.A.) dan bij heparine die uit varkensingewanden wordt gemaakt (Europa). Naast trombope-nie en bloedingen zijn haaruitval, osteoporose en allergische huidreacties als bijverschijnselen van de heparinetherapie genoemd. Een langdurige heparinetherapie (vele weken) kan een antitrombine III-tekort veroorzaken en zodoende in belangrijke mate ineffectief worden.

Controle

De laboratoriumcontrole van de heparinetherapie is niet zonder problemen. Recent kon worden aangetoond dat de meest gebruikelijke methoden zoals de trombinetijd en de (geactiveerde) partiële thromboplastinetijd (aPTT) nagenoeg geen relevante informatie bieden (17).

De moderne methoden met behulp van chromogene substraten bieden echter de mogelijkheid om een voldoende nauwkeurigheid te bereiken (17).

Deze methoden berusten op de inactivering van trombine of factor X_a . Omdat heparinepreparaten bijna altijd zeer heterogeen zijn en niet alle fracties ten opzichte van deze beide enzymen dezelfde activiteit bezitten, moeten deze methoden altijd geijkt worden tegen het preparaat dat aan de patiënt wordt toegediend.

Concluderend kan men zeggen dat men in heparine beschikt over een weinig gedefinieerd middel waarmee in acute situaties (of als orale anti-stolling gecontraïndiceerd is zoals in de eerste 3 maanden en de laatste maand van de zwangerschap) tot een maximum van 3 maanden goede resultaten zijn te bereiken met in de praktijk tot stand gekomen standaarddoseringen. Zowel op het gebied van de therapiecontrole als bij de verdere ontwikkeling van heparinefracties moet nog veel van toekomstig onderzoek verwacht worden.

gelijke. Verder is antistolling gecontra-indiceerd waar een verhoogd risico voor bloeding bestaat, systemisch of lokaal, met andere woorden bij:

- hypertensie (syst. > 200 mm Hg, diast. > 120 mm Hg.)
 - laesies in de tractus digestivus of urogenitalis,
 - diabetische retinopathie,
 - vasculitis, en
 - hemorragische diathese (controle trombocytenfunctie!).
- Ook is graviditeit vooral in de eerste drie maanden en in de laatste maand een contra-indicatie voor orale antistolling.

Extra aandacht verdienen patiënten met:

- nier- en leverziekten vanwege de veranderde en soms wisselende eliminatiepatronen,
- braken en diarree in verband met de wisselende opname van het coumarinederivaat,
- wisselingen van het basaal metabolisme, vanwege het variëren van de halfwaardetijd van zowel het antistollingsmiddel als de stollingsfactoren met het basaal metabolisme bij hypo- en hyperthyreoïdie en langdurige koortsende ziekten, en
- patiënten met een verhoogde kans op een lokale laesie; als ulcus pepticum in de anamnese voorkomt, bij metastasen en na een doorgemaakt cerebrovasculair accident.

Dosering:

Veelal geeft men bij het begin van de therapie een oplaaddosis. Voor fenprocoumon kan dat 12-18 mg op de 1e dag zijn en 6-9 mg op de 2e dag, waarna men controleert en op geleide van de controle op een onderhoudsdosis uitkomt van gemiddeld ca. 3 mg per dag, met een grote individuele spreiding. De standaarddeviatie van de gemiddelde dagdosis is ca. 1,5 mg.

De gemiddelde dagelijkse dosis van acenocoumarol is ca. 4 mg. De oplaaddosis dient echter lager te zijn dan bij fenprocoumon ten einde doorschieten te vermijden, bijvoorbeeld 8 mg op de eerste dag en 4 mg op de tweede dag.

Wij twijfelen overigens aan het nut van de oplaaddosis. Het doet denken aan de mensen die hopen de temperatuur in een kamer *sneller* te doen stijgen door de thermostaat boven de gewenste eindtemperatuur in te stellen.

De dosering van antistollingsmiddelen geschiedt geheel op basis van het streefniveau van de antistolling. Dit ligt tussen 10 en 20% van ieder van de vitamine K-gevoelige stollingsfactoren. In termen van de popu-

laire Thrombotest is dit echter 5-10% (110-180 seconden).

Voor de profylaxe van veneuze trombose zal men wat minder diep wensen te antistollen dan bij de behandeling van een manifeste trombose. Bij poliklinische en 'probleem'-patiënten mikt men minder diep dan bij klinische patiënten zonder relatieve contra-indicaties etc. Deze subtiele modulaties zijn echter voorbehouden aan de 'artiesten' onder de doserende artsen. Men kan van adequate antistolling spreken als een patiënt tenminste 3 van de 4 keer een stollingsfactorengehalte tussen 10 en 20% blijkt te hebben.

Wat te doen bij te diepe antistolling

Vitamine K wil hier zeggen vitamine K₁ (Fytomenadion, Konakion®, Aquamephyton®).

Te diepe antistolling zonder bloeding (< 3½-4% Thrombotest): 1-2 mg vitamine K per os en dosisverlaging van het antistollingsmiddel.

Bloeding bij te diepe antistolling: 5 mg vitamine K per os en staken van de antistolling. Indien een langwerkend antistollingspreparaat wordt gebruikt (fenprocoumon) 5 mg vitamine K per dag gedurende één week of totdat het gewenste niveau van antistolling bereikt is. Het 'gewenste niveau van antistolling' wordt bepaald door enerzijds de ernst van de bloeding en de mogelijkheid haar door lokale maatregelen tot staan te brengen, anderzijds door de ernst van het tromboserisico dat stoppen van de antistolling met zich meebrengt.

Bij ernstige bloedingen of bloedingen in het maagdarmkanaal: vitamine K (eventueel zelfs intraveneus, zie onder) en zo nodig toedienen van 'vier-factorenconcentraat' (P.P.S.B., een preparaat dat de vitamine K-gevoelige stollingsfactoren in hoge concentratie bevat en dat i.v. wordt toegediend). Bij bloedingen met shock geeft men in ieder geval ook vier-factorenconcentraat aangezien vitamine K dan niet direct kan werken wegens leverischemie.

De snelheid van het herstel van de stollingsfactoren na orale en intraveneuze toediening verschilt bij een goede resorptie nauwelijks. Het effect van intraveneuze toediening wordt ongeveer een half uur eerder merkbaar.

Alleen bij patiënten met resorptiestoornissen verdient intraveneuze toediening van vitamine K overweging. In verband met de kans op anafylactische reactie moet men langzaam inspuiten (1 mg per minuut). Ook subcutane toediening is goed mogelijk.

Interacties met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die gecontraïndiceerd zijn tijdens coumarinetherapie.

- Fenylobutazon (Butazolidine®)
 - Oxyfenbutazon (Tanderil®)
 - Azapropazon (Prolixan®)
- en hun mengpreparaten zoals o.a. Irgapyrine®; Tomanol®; Delta-buta-zolidine®. De 3 verboden middelen potentiëren de werking sterk. Voorts is het gebruik van acetylsalicylzuur, voorkomend in tientallen spécialités en combinatiepreparaten, zoals Aspirine®, APC FNA, Chefarine® en Dolviran®, gecontraïndiceerd.

Geneesmiddelen die de coumarinewerking potentiëren en die bij staken van de behandeling het coumarine-effect verzwakken.

- Allopurinol (Zyloric®)
- Amiodaron (Cordarone®)
- Anabole steroïden, met name metandiënon (= methandrostenolon, Dianabol®) en oxymetholon (vele spécialités, b.v. Anadroyd® en Zenalosyn®)
- Chlooramfenicol
- Cimetidine (Tagamet®)
- Clofibrat (Atromidine®; Clofipront®; Liprinal®)
- Disulfiram (Antabus®; Refusal®)
- Glucagon
- Sulfinpyrazon (Enturen®)
- Metronidazol (Flagyl®)
- Neomycine
- Schildklierpoeder (Thyranon®)
- Thyroxine (Eltroxin®; Thyrax®; Levothyroxine FNA)

Bij het voorschrijven van of ophouden met de behandeling met één van deze middelen wordt aangeraden op korte termijn (binnen 2 à 3 dagen) de protrombinetijd te controleren. Staken van deze geneesmiddelen verzwakt het coumarine-effect.

Geneesmiddelen die de coumarinewerking mogelijk potentiëren.

- Aminoglycosides (Gentamycine en Streptomycine)
- Amoxicilline (Clamoxyl®)
- Ampicilline (Amfipen®)
- Diazoxide (Proglycem®; Hyperstat®)
- Diflunisal (Dolocid®)
- Disopyramide (Rythmodan®)
- Flurbiprofen (Froben®)

- Indometacine (Indocid®)
- Kinidinesulfaat (Cardioquin®; Kiditard®; Kinidine Durettes®)
- Magnesiumhydroxide
- Methyfenidaat (Ritalin®)
- Methotrexaat
- Mono-amine-oxidaseremmers
- Naproxen (Naprosyne®)
- Oxolamine (Bredon®)
- Fenformin (Dibotin®)
- Propylthiouracil
- Sulfonamiden en combinatiepreparaten zoals cotrimoxazol (Bactrimel®; Eusaprim®; Sulfotrim®) en Fansidar®
- Sulfonylureumderivaten, zoals tolbutamide (Rastinon®; Artosin®)
- Sulindac (Imbaral®; Clinoril®)
- Tetracyclines
- Tricyclische antidepressiva (Nortryptiline®)
- Vloeibare paraffine (Agarol®)
- Chloorpromazine (Largactil®)

Geneesmiddelen die de coumarinewerking belangrijk verminderen.

Staken van deze geneesmiddelen versterkt het coumarine-effect!

- Antibiotica uit de rifamycinegroep (Rifamide; Rifampicine; Rifamycine; vele spécialités)
- Barbituraten (zeer vele spécialités en combinatiepreparaten)
- Carbamazepine (Tegretol®)
- Colestyramine (Questran®; Cuemid®)
- Glutethimide (Doriden®)
- Hydantoïnderivaten (Diphantoïne®; Epanutin®)
- Mercaptopurine (Puri-Nethol®)
- Primidon (Mysoline®)
- Vitamine K-bevattende vermageringsprodukten (o.a. Modifast®) en infusievloeistoffen (parenterale voeding)

Geneesmiddelen die de coumarinewerking mogelijk verminderen.

- Antihistaminica
- Griseofulvine (Fulcin®; Griseofulvine Forte Leo®)
- Cyclofosfamide
- Orale contraceptiva

Pijnstillers die geen belangrijke interactie met orale antistollingsmiddelen of verstoring van de bloedplaatjesfunctie met zich meebrengen.

- Paracetamol (Finimal®; Hedex®; Panadol®)

- Glafenine (Glifanan®)
- Dextropropoxyfeenhydrochloride (Depronol®; Dolorphen®)
- Floctafenine (Idalon®)

Overgang van therapie

- heparine → fenprocoumon, respectievelijk acenocoumarol:
de coumarinetherapie beginnen zoals op de normale wijze; de heparinetherapie continueren tot de Thrombotest binnen de therapeutische range is;
- fenprocoumon → acenocoumarol:
fenprocoumon stoppen; na 2 dagen $\frac{1}{4}$ van de vroegere, gemiddelde dagdosis fenprocoumon nu geven als acenocoumarol; na een week Thrombotest uitvoeren en instellen op basis van de bevindingen;
- acenocoumarol → fenprocoumon:
overgaan op $\frac{3}{4}$ van de dagdosis van het eerste middel, na 4 dagen controleren en instellen op basis van de bevindingen.

Vergelijking van een kort- en een langwerkend oraal anticoagulans

Tabel 4

Vergelijking van een kort- en een langwerkend oraal anticoagulans.

Naam	Fenprocoumon	Acenocoumarol
halfwaardetijd	160 uur 7 dagen	14 uur $\frac{1}{2}$ dag
principe van werking	gelijk	gelijk
halfwaardetijd	gelijk	gelijk
stollingsfactoren		
dagschommeling synthese-niveau	verwaarloosbaar	belangrijk
dagschommeling factor VII	verwaarloosbaar	duidelijk
dagschommeling factor II	verwaarloosbaar	verwaarloosbaar
stabiliteit antistolling	goed (83%)*	redelijk goed (73%)*
bloedingen	marginaal frequenter	
tromboseprofylaxe	geen verschil aangetoond	
correctie overdoseren en/of acuut staken therapie	vitamine K gedurende 7 dagen	1 keer vitamine K

*Percentage binnen de streefwaarden gedurende een jaar bij een grote trombosedienst.

9 Bloedingen

Bloedingen zijn uiteraard de belangrijkste ongewenste bijwerkingen van orale antistolling. Een bloeding is een dramatisch gebeuren dat patiënt en arts terecht vrezen. Trombose, vooral arteriële, komt als een dief in de nacht maar is, als zij eenmaal verschijnt, meestal dodelijker of zeker meer invaliderend dan de meeste bloedingen.

Een adequate profylaxe van trombose wordt nog te veel geremd door de angst voor bloedingen. Daarom wordt hier nog eens ingegaan op het bleedingsrisico, met de duidelijke bedoeling aan te tonen dat het onvermijdelijk is maar bij goede antistollingscontrole wel aanvaardbaar.

Grotere bloedingen komen voor met een frequentie van één per twintig à vijftientig behandelingsjaren (naar analogie van manjaren).

De definitie van 'kleiner' en 'groter' is bij bloedingen vrij arbitrair. Grotere bloedingen zijn in het algemeen die waarvoor medische behandeling nodig is. Kleinere bloedingen zijn bloedingen die wel aan de trombosedienst gemeld worden maar waar, behoudens een voorbijgaande vermindering van de toediening van het antistollingsmiddel of de toediening van 1 à 2 mg vitamine K₁, niets aan gedaan hoeft te worden. Tekend is het feit dat kleine bloedingen significant vaker voorkomen in het eerste jaar van de antistollingstherapie. Waarschijnlijk komt dit ook doordat de patiënt zelf de ernst van een kleine bloeding, na een zekere periode van gewenning aan de therapie, lager inschat en niet meer meldt. Uit het materiaal van de Nederlandse trombosediensten en uit de clinical trial van de groep van Loeliger (8) blijkt dat kleine extracraniale bloedingen bij stabiele antistolling tussen 10 en 20% stollingsfactoren voorkomen met een frequentie van één per dertien behandelingsjaren. Dit is tien keer zo vaak als in een niet behandelde groep. In tegenstelling tot wat algemeen wordt gedacht hoeft de kans op bloedingen bij oudere patiënten zeker niet belangrijk hoger te zijn (60+-studie). Wel neemt het risico snel toe bij het toenemen van de diepte van de antistolling. Een goed objectieveerbare bloeding als macrohematurie maakt over een grote populatie constant 10% uit van alle bloedingen.

De kans op een fatale hersenbloeding onder antistollingstherapie is bij patiënten ouder dan 50 jaar ongeveer één per honderd behandelingsjaren. Dit is 5 à 10 maal hoger dan in een niet geantistolde groep. De kans

neemt significant toe met de leeftijd en met de bloeddruk. Dat neemt niet weg dat de kans op een dodelijk cerebrovasculair accident bij anti-stollingsbehandeling niet hoger is dan in een niet behandelde groep (8). Dit komt omdat antistolling de kans op hersentrombose belangrijk vermindert, wat uiteraard zijn consequenties voor het ziekteverloop heeft. Patiënten met een hersenbloeding overlijden namelijk over het algemeen sneller dan patiënten met een hersentrombose. In deze laatste groep komt langdurige invalidatie frequent voor. In ongeveer de helft van het aantal ernstige bloedingen hebben we te maken met een diagnostische bloeding, dat wil zeggen met een bloeding die ons op het spoor brengt van een lokale afwijking (ulcus, carcinoom, etc.).

Literatuurlijst

Er wordt hier voor het merendeel slechts verwezen naar enkele grote artikelen, boeken en proefschriften, die geschikt zijn om verder in de materie ingevoerd te raken.

1. BLOOM, A.L. AND D.C. THOMAN (1981). Haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone.
2. VERMYLEN, J. EN M. VERSTRAETE (1979). Hemostase. Stafleu, Alphen aan den Rijn.
3. VERSTRAETE, M. EN J. VERMYLEN (1982). Thrombose. Stafleu, Alphen aan den Rijn.
4. VADEMECUM (1983). Federatie van Nederlandse Thrombosediensten, 's-Gravenhage.
5. Orale anticoagulantia. Geneesmiddelenbulletin 10, 43 - 46, 1976.
6. LOELIGER, E. A. (1979). Drugs affecting blood clotting and fibrinolysis. In: Side effects of drugs, annual 3. M.N.G. DUKES, ED., Excerpta Medica, Amsterdam, pages 275 - 280.
7. The sixty plus reinfarction study research group (1980). A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Lancet II, 989 - 994.
8. Second report of the sixty plus reinfarction study research group (1982). Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Lancet I, 64 - 68.
9. BERTINA, R.M., A.W. BROEKMANS, E.A. (1982). Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. Thrombos. Haemostas. 48, 1 - 5.
10. MANNUCCI, P.M. EN S. VIGANO (1982). Deficiencies of Protein C, an inhibitor of blood coagulation. Lancet II, 463 - 467.
11. DE METZ, M. (1982). Studies on the vitamin K dependent carboxylase in bovine liver. Proefschrift Maastricht.
12. HULL, R., J. HIRSCH, E.A. (1982). Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 307, 1676 - 1681.
13. HEMKER, H.C., J.J. VELTKAMP, E.A. (1963). Nature of prothrombin biosynthesis: Prothrombinaemia in vitamin K deficiency. Nature 200, 589 - 590.
14. BERTINA, R.M. (1982). More than one type of factor X in plasma of patients using oral anticoagulants. Thrombos. Haemostas. 47, 187.
15. LOELIGER, E.A., C.A. VAN DIJK-WIERDA, E.A. (1983). Anticoagulant control and the risk of bleeding. In: Monography on anticoagulants. T.W. Meade Ed., John Wiley & Sons Ltd., Engeland.
16. WINTZEN, A.R. (1982). Intracranial haemorrhage and oral anticoagulant therapy. Proefschrift Leiden.

17. VAN PUTTEN, J.J. (1983). The determination of heparin levels in the clinical chemical laboratory. Proefschrift Leiden.
18. WESSLER, E. EN S.N. GITTEL (1979). Heparin: New Concepts to clinical use. J. Amer. Soc. Haemat. 53, 525 - 544.
19. Josso, F. (1979). Médicaments anticoagulants. In: Therapeutique Médicale. Jean Fabre, Ed., Flammarion Medicins Sciences, pages 362 - 377.

Toelichting

Bij een verwonding, hetzij van externe hetzij van interne aard worden cellen verwond en komt collageen vrij.

De verwonding van een cel maakt de stollingsactieve fosfolipiden aan de *binnenkant* van de celmembraan beschikbaar.

Nu vinden de volgende processen plaats:

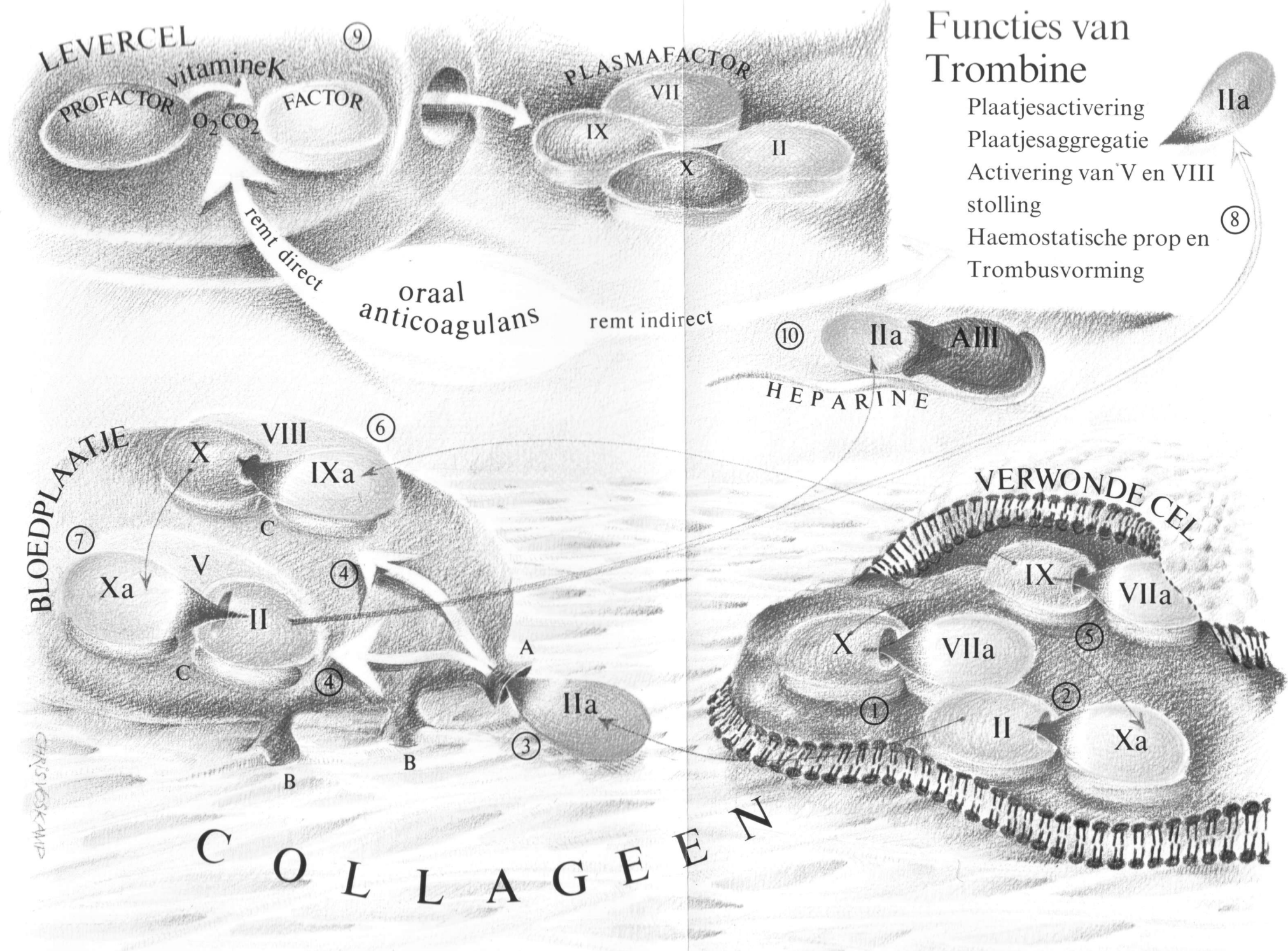
1. Te zamen met het weefseltrypsin kan factor VII, die gebonden wordt aan fosfolipiden, factor X activeren (Factor X \rightarrow Factor X_a).
2. Factor X_a kan op zijn beurt protrombine (II) omzetten in trombine (II_a).
3. Trombine bindt aan de trombinereceptor van bloedplaatjes (A) die met hun collageenreceptoren (B) gebonden zijn aan het collageen.
4. Dit veroorzaakt veranderingen in de membraanstructuur die maken dat aan de *buitenkant* van het plaatje stollingsactieve fosfolipiden beschikbaar komen (C).
5. Factor VII_a met weefseltrypsin activeert ook factor IX (IX \rightarrow IX_a).
6. Factor IX_a met factor VIII_a activeert factor X op het oppervlak van het bloedplaatje.
7. Factor X_a samen met factor V_a zet protrombine (II) om in trombine (II_a) aan de oppervlakte van het geactiveerde bloedplaatje.

Al deze activeringen vinden plaats bij gratie van de mogelijkheid van de factoren II, VII, IX en X om aan fosfolipide te binden. Deze binding wordt mogelijk gemaakt door hun γ -carboxy-glutaminezuren (weergegeven als de blauwe 'voet' van de stollingsfactoren).

8. Het trombine heeft tal van activerende werkingen op bloedplaatjes en stollingsfactoren, waardoor de trombinevorming en bloedplaatjesactivering een zichzelf versterkend proces wordt.
9. De γ -carboxy-glutaminezuren (de blauwe 'voet' van de factoren II, VII, IX en X) ontstaan, onder invloed van vitamine K, bij de synthese van stollingsfactoren in de lever.

Orale antistollingsbehandeling remt deze synthese, daardoor remt zij de trombinevorming en daardoor de plaatjesactivering en de stolling.

10. Heparine bevordert de binding van trombine en andere geactiveerde stollingsfactoren aan antitrombine III, waarbij een inactief complex ontstaat.



Functies van Trombine

Plaatjesactivering
Plaatjesaggregatie
Activering van V en VIII
stolling
Haemostatische prop en
Trombusvorming

IIa

⑧

IIa

AIII

HEPARINE

⑩